

СЛУЧАИ СЕМЕЙНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ С НАЛИЧИЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

*О.Л.Александрова, И.Ф.Нам, А.П.Ребров
Саратовский Государственный медицинский университет*

Влияние генетических факторов на развитие системной красной волчанки (СКВ) доказано в генетических исследованиях [1]. Показано увеличение частоты СКВ в семьях больных. Установлен повышенный риск выявления СКВ у лиц с ложноположительной реакцией Вассермана.

В областной клинической больнице (ОКБ) г. Саратова в течение 9 лет находились на обследовании и лечении 153 больных СКВ (143 жен., 10 муж.). Среди них в семьях 3-х пациентов была выявлена СКВ у родственников 1 степени: в 2 семьях болели мать и дочь, в одной - родные брат и сестра. Особенность клинических наблюдений заключалась в том, что в каждой семейной паре у одного или обоих пациентов также выявлялся антифосфолипидный синдром (АФС). Приводим истории болезни этих больных.

В первой паре родственников с СКВ АФС был диагностирован у матери, позже во многом схожий симптомокомплекс развился у дочери. Пациентка А.С., 1956 г.р., до 36-летнего возраста ничем, кроме респираторных вирусных инфекций, не болела. В 22 года наступила беременность, завершившаяся рождением здорового ребенка - дочери А.Э. С 36-летнего возраста у больной А.С. периодически отмечались эритема лица по типу "бабочки", артралгии, боли в области сердца. Через 6 мес. от появления первых признаков заболевания в ММА им И.М.Сеченова был установлен диагноз - СКВ подострого течения, активность II, с поражением кожи, почек, суставов, серозных оболочек, гематологическим синдромом. Начальная доза преднизолона составила 20 мг/сут., поддерживающая 10-7,5 мг/сут. В течение последующих трех лет пациентка чувствовала себя удовлетворительно, продолжала работать. На четвертом году заболевания на фоне стрессовой ситуации состояние ухудшилось: стала повышаться температура тела, усилились проявления дерматита и артрита, присоединились похудание, зябкость конечностей, развился тромбоз вен голени. Больная лечилась в одной из ЦРБ Саратовской обл. преднизолоном в дозе 20-30 мг/сут., дезагрегантами, однако эффект от проводимой терапии был нестойким. Очередное обострение осложнилось развитием гангрены IV пальца левой кисти вследствие тромбоза дигитальных сосудов. Консервативное лечение преднизолоном в дозе 40 мг/сут., антибиотиками, дезагрегантами, а также ампутация IV пальца левой кисти оказались неэффективными, смерть больной наступила в результате присоединения сепсиса в возрасте 41 года.

Из изложенного следует, что пациентка А.С. страдала СКВ с типичными проявлениями АФС, хотя и без соответствующего серологического подтверждения. При нарастании активности процесса развился тромбоз периферических сосудов и сепсис, ставший причиной смерти больной. Этот случай подтверждает данные об ассоциации дигитальных некрозов с повышенным риском смерти у больных СКВ [3].

У дочери данной больной (А.Э.) первые признаки заболевания появились в 12-летнем возрасте (1990г) в виде зябкости кистей, что было расценено как синдром Рейно. Через год присоединились артралгии, субфебрильная температура, явления нефрита (микрогематурия, суточная протеинурия 0,2 г), отмечалось повышение СОЭ до 30 мм/час. Заболевание было первоначально расценено как ювенильный ревматоидный артрит с системными проявлениями, назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут. Эффект от лечения был кратковременным: при снижении дозы до 20 мг/сут. вновь наступило ухудшение состояния, сопровождающееся повышением СОЭ до 40 мм/час, появлением одышки, сердцебиения, отеков на голенях и стопах, прогрессированием

нефрита (нарастание суточной протеинурии до 2,9 г, появление макрогематурии, увеличение уровня креатинина до 145 мкмоль/л). При повторной госпитализации поставлен диагноз СКВ хронического течения, активность III; доза преднизолона увеличена до 60 мг/сут. В 1992 г находилась на лечении в клинике ММА им И.М. Сеченова, подтвердившей диагноз СКВ. В связи с сохраняющимися явлениями нефрита проводилась пульс-терапия преднизолоном и циклофосфаном. В дальнейшем в возрасте от 16 лет до 21 года состояние стабилизировалось, поддерживающая доза преднизолона составляла 10-15 мг/сут.

В ОКБ впервые обследовалась в 22-летнем возрасте (в 2000 г), когда, кроме признаков поражения почек, суставов и периферических сосудов, выявились сетчатое ливедо, тромбоцитопения, асептический некроз головки правой бедренной кости. В связи с этим обсуждался вопрос о вероятном АФС, однако повторные тесты на волчаночный антикоагулянт (ВА) были сомнительными или отрицательными, а при тщательном сборе анамнеза данных в пользу перенесенных тромбозов не было выявлено. В 24-летнем возрасте (2002г) отмечалось выраженное обострение СКВ, потребовавшее увеличения дозы преднизолона до 50 мг/сут. Диагноз:

Основной: СКВ, хроническое течение, активность II. Нефрит. Диссеминированное поражение кожи. Синдром Рейно. Адгезивный перикардит. Сетчатое ливедо.

Сопутствующие: Хронический тонзиллит. Хронический пиелонефрит.

Осложнения: Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга. Асептический некроз головки бедренной кости.

В связи с прогрессированием нефрита проводилась программная терапия преднизолоном и циклофосфаном.

Во время госпитализации в ноябре 2003 г на фоне очередной активизации болезни отмечалось ухудшение кровообращения в V пальце правой кисти; развитие гангрены было предотвращено в/в введением дезагрегантов. Подтвердить диагноз АФС у пациентки не представлялось возможным из-за отрицательной реакции на ВА в течение 1,5 лет и отсутствия других проявлений тромбозов.

Из изложенного следует, что общими клиническими симптомами СКВ у матери и дочери являлись поражения кожи, суставов, наличие синдрома Рейно. У обеих больных развилось поражение дигитальных сосудов (тромбоз?) и имелись другие клинические симптомы, входящие в критерии АФС: тромбоцитопения, асептический некроз головки бедра у дочери. К сожалению, определение антифосфолипидных антител (аФЛ) у матери не было проведено (по техническим причинам), а у дочери ограничилось только исследованием ВА. Не исключено, что при исследовании сывороток больных на другие иммунологические маркеры АФС, составляющие группу аФЛ, в первую очередь - на Ig M и Ig G антикардиолипиновые антитела (аКЛ), они оказались бы позитивными, подтвердив диагноз вторичного АФС.

Истории заболевания другой родственной пары мать-дочь были следующими.

Больная К.Н., 1949 г.р., заболела в возрасте 39 лет после перенесенной ОРВИ. В связи с лихорадкой температуры до 38° С, появлением одышки, сердцебиения, ослабленного дыхания и крепитации в легких, артралгий, припухлости суставов, повышением СОЭ (60 мм/час), наличием анемии (гемоглобин - 82 г/л) в ЦРБ Саратовской обл. последовательно исключался реактивный артрит, пневмония, проводился поиск других источни-

ков инфекции и онкопоиск. При дальнейшем обследовании выявлены LE-клетки, поставлен диагноз: СКВ, острое течение, активность III степени с поражением серозных оболочек, суставов, сердца, гематологическим синдромом (анемия, тромбоцитопения). После назначения преднизолона в дозе 80 мг/сут. состояние больной значительно улучшилось. В течение последующих 9 лет чувствовала себя удовлетворительно на фоне приема преднизолона по 10 мг/сут. С 47 лет ведущим проявлением СКВ явился нефрит с нефротическим синдромом: периферические и полостные отеки, суточная протеинурия до 5,0 г/л, уровень холестерина - 9,5 ммоль/л. Доза преднизолона составляла 20 мг/сут., от лечения цитотоксиками.

С ноября 2000 г по сентябрь 2004 г наблюдалась амбулаторно. За этот период выраженное обострение СКВ, сопровождающееся прогрессированием нефрита и потребовавшее увеличения дозы преднизолона до 50 мг/сут, отмечалось однократно в 2002 г. В дальнейшем заболевание протекало относительно доброкачественно, признаков хронической почечной недостаточности выявлено не было; поддерживающая доза преднизолона составляла 10-15 мг/сут.

У дочери этой больной К.Ю. первые симптомы заболевания появились в возрасте 11 лет (1982 г.), когда внезапно без видимых причин возникли судороги, расцененные первоначально как проявление эпилепсии. Через 5 лет в связи с появлением плотных пятен красного цвета на ладонях, ягодицах, а также тромбоцитопении исключалась болезнь Верльгофа. В этот же период отмечался тромбофлебит правой голени. В возрасте 17 лет находилась на обследовании в одной из ЦРБ Саратовской обл., где в связи с присоединением зябкости кистей, наличием очагов уплотнения в области ладоней, артрита, похудания, повышения температуры до фебрильных цифр была диагностирована системная склеродермия. Для дальнейшего обследования переведена в 3-ю клиническую больницу г. Саратова, где впервые был установлен диагноз СКВ, хроническое течение, активность II, миокардит, миозит, эписиндром, синдром Рейно, анемия, тромбоцитопения. Впервые были обнаружены LE-клетки, назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут., никотиновая кислота, ферроплекс. Обсуждался вопрос о наличии у больной вероятно-го АФС.

В течение последующих 10 лет заболевание протекало относительно благоприятно: тромбозы не возникали, несмотря на периодическое повышение активности заболевания и увеличение дозы с 10 мг/сут. до 30-50 мг/сут. Из клинических признаков АФС отмечались лишь сетчатое ливедо, трофические язвы правой голени, умеренная преходящая тромбоцитопения; из проявлений СКВ - нефрит с минимальными изменениями, анемия, кожный васкулит, редкие приступы эпилепсии (1 раз в 4-6 лет). Больной применялся плазмаферез в течение трех лет, антиагреганты (курантил или аспирин). В дальнейшем появились и стали рецидивировать венозные тромбозы (илеофemorальный и тромбоз вен голени) соответственно в возрасте 28 и 29 лет. В 29 лет была констатирована "замершая" беременность. В крови пациентки неоднократно обнаруживался ВА. Факторами риска развития тромбоза у больной в этот период являлись нервные стрессы, курение, артериальная гипертензия. Последний раз наблюдалась в ОКБ в сентябре 2004 г с диагнозом:

Основной: СКВ, хроническое течение, активность I. Нефрит. Синдром Рейно. Полиартрит. Анемия. Тромбоцитопения. АФС: сетчатое и древовидное ливедо, эписиндром, посттромбофлебитический синдром правой нижней конечности. Трофические язвы голени.

Осложнения: Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга. Артериальная гипертензия.

При выписке рекомендовано продолжение приема 10-12,5 мг/сут. преднизолона, 0,125 аспирин, 2,5 мг нормодипина.

Общими симптомами СКВ у матери и дочери в этой родственной паре являлись нефрит, артрит, анемия, тромбоцитопения. Следует отметить относительно доброкачественное течение заболевания у этой родственной пары, несмотря на наличие нефрита с нефротическим синдромом у матери и АФС - у дочери. Длительность заболевания с момента появления первых симптомов СКВ у матери составляет 15 лет, у дочери - 20 лет. Доброкачественное течение заболевания у дочери, вероятно,

связано с тем, что из прогностически неблагоприятных факторов у нее имелась только преходящая тромбоцитопения, а такие признаки как невынашивание беременности, тромбофлебиты, сетчатое ливедо, по данным исследователей, обычно не влияют на исход заболевания [3].

Отмечались некоторые особенности заболевания в двух описанных родственных парах. Дети в обоих случаях родились задолго до появления признаков СКВ у матерей. Заболевание у матерей началось позже 35 лет (у А.С. в 36 лет, у К.Н. в 39 лет). Первые симптомы СКВ возникли у дочерей раньше, чем у их родителей (А.Э. на 2,5 года, у К.Ю. на 5 лет), и, кроме того, - несколько раньше типичного для СКВ пубертатного возраста (в 12 и 11 лет соответственно).

Третья родственная пара с семейной СКВ представлена родными братом и сестрой.

Первым в этой семье в возрасте 18 лет заболел брат - К.А., 1974 г.р. В дебюте заболевания отмечались лихорадка до 38° С, артрит, эритема лица типа "бабочки", анемия, тромбоцитопения, повышение СОЭ до 45 мм/час. Через 2 мес к этим симптомам присоединились похудание, нефрит с выраженным моче-вым синдромом (протеинурия 2,5 г/сут., макрогематурия), полисерозит (плеврит, перикардит), тромбофлебит вен голени; в крови обнаружены LE-клетки. После назначения преднизолона в дозе 40 мг/сут. состояние больного значительно улучшилось; на поддерживающей дозе преднизолона 10-15 мг/сут. чувствовал себя удовлетворительно. В течение последующих 4-х лет обострения СКВ отмечались 1 раз в год, а в возрасте от 22 лет до 31 года - еще реже (1 раз в 1,5-3 г.). Причиной их, вероятно, являлись быстрый темп снижения преднизолона, периодическое прекращение его приема.

Несмотря на отсутствие адекватного лечения с периодами активации СКВ, наличие факторов риска в виде частых стрессов и постоянного курения на протяжении 14 лет, рецидивов тромбозов в течение 11 лет не было. В возрасте 30 лет произошел инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, приведший к снижению памяти, расстройству речи. При проведении МРТ спустя 8 мес. обнаружена ликворная киста в левой лобно-теменной области, расцененная как последствие перенесенного инсульта. На обследовании в ОКБ находился в сентябре 2004г. Выписан с диагнозом:

СКВ, острое течение по началу заболевания, акт. I. Полиартралгии. Адрезивный плеврит, перикардит. Синдром Рейно. АФС: тромбофлебит вен голени, тромбоцитопения в анамнезе, последствие перенесенного инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии.

При выписке рекомендован прием преднизолона в дозе 20 мг/сут. с постепенным снижением до 15 мг/сут., 0,125 г аспирина, актовегин.

Заболевание у сестры данного больного К.И., 1977 г.р., протекало иначе. Первые проявления СКВ возникли у нее в возрасте 17 лет (эритема типа "бабочки" на лице, уплотнения с очагами изъязвления на коже плеча и ягодиц). Был поставлен диагноз дискоидной красной волчанки (ДКВ), назначен преднизолон в начальной дозе 30 мг/сут., антибиотики. После родов в возрасте 21 года, появились признаки СКВ: повышение температуры до 38° С, полиартрит, новые очаги ДКВ, анемия, лейкопения, LE-клетки в крови. После увеличения дозы преднизолона до 40 мг/сут состояние улучшилось. Дальнейшее течение заболевания благоприятное. Несмотря на нерегулярный прием поддерживающей дозы преднизолона (7,5 мг/сут.) обострение отмечалось только 1 раз в возрасте 23 лет и проявлялось эритемой лица, артралгиями, миалгиями, нерезко выраженным синдромом Рейно. После приема 30 мг/сут. преднизолона в течение месяца больная самостоятельно в быстром темпе снизила дозу препарата вплоть до отмены. В течение последнего года без лечения самочувствие удовлетворительное, констатирована клиничко-лабораторная ремиссия СКВ. В настоящее время у пациентки беременность 28 нед., признаков обострения СКВ не выявляется.

Общих клинических проявлений у этой родственной пары было меньше, чем в двух других случаях. Они были представлены слабо выраженным синдромом Рейно, типичным для СКВ

дерматитом лица, поражением суставов, а также началом заболевания практически в одном возрасте. Вторичный АФС развился только у брата.

Следует отметить, что в каждой из трех рассматриваемых родственных пар АФС протекал по-разному, хотя все клинические проявления этого синдрома были типичными [2]. У первой больной длительность СКВ составила всего 4 года. АФС проявлялся у нее тромбозом вен голени и дигитальным тромбозом, осложнившимся сепсисом, ставшим для больной фатальным. У больной К.Ю. течение СКВ с АФС на протяжении 20 лет было относительно благоприятным: тромбозы глубоких вен го-

лени рецидивировали трижды, судорожные припадки возникали редко, не ухудшали ее интеллектуальных способностей. У третьего больного (К.А.) в течение первых 11 лет болезни вторичный АФС протекал относительно доброкачественно (отмечался лишь один тромбоз поверхностных вен голени в дебюте), однако на 12 году заболевания развился тромбоз мозговой артерии, приведший к снижению памяти и дизартрии. Общим для трех пациентов СКВ с АФС явилось наличие у них родственников I степени с СКВ и присутствие возможных факторов риска тромбообразования – повторных нервных стрессов, курения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И., Иванова А.В., Лесняк О.М., и др. Системная красная волчанка и ее иммунологические маркеры. Ревматология, 1985, 6, 58-62.
2. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Решетняк Т.М. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома. В кн.: Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., Литтерра, 2004, 148-207.
3. Решетняк Т.М. Выживаемость и прогностические факторы риска смерти при антифосфолипидном синдроме. Тер. архив, 2003, 5, 46-51.

Поступила 24.01.04