

ПРОГНОЗ И ТЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ С КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

В ходе исследования была предпринята попытка оценить влияние криоглобулинемии, ассоциированной с системной красной волчанкой (СКВ), на динамику течения заболевания. Было обследовано 50 больных системной красной волчанкой в динамике (исходно и через год), 33 из которых имели криоглобулинемию (КГЕ). У всех пациентов оценивали наличие компонентов комплемента С3, С4, ЦИК, РФ, IgG и IgM, антител к нативной и денатурированной ДНК, лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺, CD4/CD8, наличие Coг- и NS- неструктурированных антигенов, определение РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В методом ПЦР, IgM и IgG к вирусу герпеса методом ИФА. Криоглобулины (КГ) определялись в сыворотке крови по методике Meltzer и оценивались по уровню криокрита, а также спектрофотометрически при длине волны $\lambda=492$ нм. Наблюдение в динамике показало, что у больных с КГЕ выявляется более высокая частота прогрессирования заболевания, нарастает активность, развивается цереброваскулит, отмечается рецидив активного волчаночного нефрита, в 3-х случаях – летальный исход, чего не было у пациентов без КГЕ. Наличие КГЕ у больных системной красной волчанкой (СКВ) определяет клинико-иммунологические особенности течения болезни, способствует неблагоприятному течению процесса.

Ключевые слова: системная красная волчанка, криоглобулинемия, течение заболевания.

Системная красная волчанка – заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящих к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем [1]. Клинический полиморфизм СКВ может быть связан с наличием криоглобулинов (КГ). Существуют указания на связь тяжести СКВ с наличием криоглобулинов в сыворотке крови больных [1; 2]. Имеются сведения о некоторых лабораторных изменениях у больных СКВ при наличии криоглобулинемии (значительная гипокомplementемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня трансаминаз) [1; 2; 3; 6], но данные об особенностях клинического течения СКВ в сочетании с криоглобулинемией немногочисленные. Тем не менее, ряд авторов указывает на ухудшение прогноза заболевания у больных СКВ, вследствие частого и тяжелого поражения почек [1; 5; 6].

Таким образом, окончательно не решены вопросы, касающиеся течения заболевания и прогноза у больных системной красной волчанкой при наличии криоглобулинемии (КГЕ).

Цель – оценить влияние криоглобулинемии, ассоциированной с системной красной волчанкой (СКВ), на динамику течения заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных системной красной волчанкой (45 женщин и 5 мужчин). Диаг-

ноз верифицировали на основании диагностических критериев Американской ассоциации ревматологов (1982г.) [3]. Оценка клинической активности проводилась согласно классификации В.А. Насоновой [4], а также в баллах согласно индексам SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), SLEDAI-K2 [3]. Использовался индекс повреждения SLICC/ACR DAMAGE INDEX [3].

Мы проанализировали течение СКВ у 50 обследованных больных в динамике через год для оценки прогностического значения КГЕ. Средний возраст данных пациентов составил $36,4 \pm 1,8$ лет, средняя давность заболевания – $11,6 \pm 1$ лет, что достоверно не отличалось от показателей при первичном обследовании этих пациентов ($36,6 \pm 12,9$ лет и $10,2 \pm 8,4$ лет соответственно).

Преобладало подострое течение заболевания – у 27 (54%) и II степень активности заболевания по классификации В.А. Насоновой (1972) – у 30 (60%). Преобладали пациенты с индексами активности SLEDAI и SLEDAI K2 от 5-9 баллов – 21 (42%). Большинство пациентов, обследованных в динамике, имели индекс повреждения SLICC/ACR в пределах 1-2 баллов – 25 (50%), свыше 3 баллов повреждение было у 16 (32%).

В исследование в целом не включались пациенты с СКВ при наличии вируса гепатита «С» и вируса герпеса.

Помимо общепринятых методов лабораторного обследования, у больных исследовалась

кровь на содержание LE-клеток, С-реактивного белка (количественное определение параметра); проводилось определение в сыворотке крови компонентов комплемента С3, С4, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного фактора (количественное определение параметра), IgG и IgM, лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺, отношение CD4/CD8. Выполнялось обследование пациентов на вирус гепатита «С» (наличие Core- и NS- неструктурированных антигенов, определение РНК вируса методом ПЦР) и вирус герпеса (определение IgM и IgG методом ИФА).

Криоглобулины определялись в сыворотке крови по методике Meltzer [7]. Криоглобулины оценивались по уровню криокрита [8]. Тип криоглобулинов определялся согласно содержанию криокрита – процента криопреципитата к общему объему сыворотки, а также спектрофотометрически при длине волны $\lambda=492$ нм [8].

Обследование проводили исходно и через 12 месяцев. Контрольную группу составили 30 человек.

Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке в программе Statistika 6.0 (фирмы StatSoft Inc.).

Результаты

Из 50 пациентов, обследованных в динамике через год, 33 (66%) человека были с КГЕ, а 17 (34%) – не имели КГЕ.

У пациентов с КГЕ средний уровень КГ составил $252,4 \pm 38,2$ мг/л ($1,45 \pm 0,3\%$). Средний возраст пациентов с КГЕ и без нее был примерно одинаковый ($36 \pm 2,1$ и $37 \pm 3,5$ соответственно, $p > 0,05$), но больные с КГЕ имели достоверно меньшую давность заболевания ($10,4 \pm 1,2$ и $14 \pm 2,2$ соответственно, $p < 0,001$). В обеих группах (как с КГЕ, так и без нее) преобладало подострое течение заболевания и II степень активности по классификации В.А. Насоновой (1972г.). Средние уровни индексов SLEDAI и SLEDAI K2 были достоверно выше в группе с КГЕ, чем без нее (по $11,4 \pm 1,5$ и $8,2 \pm 1,2$ соответственно, $p < 0,05$), а индекс повреждения SLICC/ACR достоверно не отличался.

Среди пациентов, имеющих КГЕ, у 1 (3%) было максимальное содержание КГ (I типа), у 4 (12%) – высокое (II типа), у 13 (40%) – среднее (III типа), у 15 (45%) – сомнительная КГЕ. Уровень иммуносупрессивной терапии у этих пациентов в течение года соответствовал степени активности заболевания. Группа пациентов для динамического наблюдения подбиралась с ус-

ловием соответствия иммуносупрессивной терапии: только глюкокортикостероидную терапию получали 55% больных с КГЕ и 53% – без КГЕ, ГКС в сочетании с цитостатиками – 45% и 47% больных соответственно.

При индивидуальном анализе в группе с КГЕ у 2 (6%) за время наблюдения развился цереброваскулит, у 1 (3%) – рецидив активности волчаночного нефрита с развитием тяжелого нефротического синдрома. Еще у 1 пациентки наблюдалась стойкая иммунная панцитопения без тенденции к улучшению на фоне терапии. Трое пациентов (9%) умерли: 1 пациент – от полиорганной недостаточности, 1 – от сепсиса, 1 – от тромбоза мелких ветвей почечной артерии; у них было достаточно высокое содержание КГ (в среднем 570 ± 31 мг/л или $3,2 \pm 0,2\%$). Случаев смерти в группе без КГЕ через год не было.

Через год улучшение по индексу SLEDAI отмечалось у меньшего количества больных с КГЕ, чем без КГЕ (33% и 53% соответственно). Усиление активности по SLEDAI было, напротив, выше в группе с КГЕ, чем без нее (18% и 12% соответственно) ($p > 0,05$).

При сравнении групп с КГЕ и без КГЕ также были получены достоверные различия в отношении ряда лабораторных показателей.

У пациентов с КГЕ уровень КГ через год был достоверно ниже, по сравнению с исходными данными ($1,45 \pm 0,3$ и $1,7 \pm 0,3$ соответственно, $p < 0,05$).

Показатели СОЭ, IgA, антитела к v2-ГП1 и РРТ-ЛА, чувствительное к ВА, достоверно не отличались от исходных. У пациентов с КГЕ в динамике через год уровни СРБ, С3-компонента комплемента, IgM и антител к КЛ были достоверно выше исходных, а уровни ЦИК, ревматоидного фактора, С4-компонента комплемента и IgG – достоверно ниже исходных ($p < 0,05$).

Отмечалась динамика параметров клеточного иммунитета: у пациентов с КГЕ такие параметры, как относительные CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ и абсолютные CD4⁺ стали достоверно выше в динамике через год, а цитотоксические относительные и абсолютные CD8⁺ – достоверно ниже, чем исходные показатели ($p < 0,05$). Абсолютный уровень CD3⁺ достоверно не отличался от исходных параметров.

Обсуждение

Осуществлялось наблюдение за 50-ю пациентами с СКВ в течение 12-ти месяцев, 33 из которых имели КГ, а 17 – не имели. Течение СКВ с КГЕ в течение года было более тяжелым, у па-

циентов в меньшей степени отмечалось снижение активности болезни (практически в два раза), наоборот, у 18% против 12% в группе сравнения имелось усиление активности заболевания по SLEDAI и SLEDAI K2.

Отражением активности болезни, несмотря на адекватную терапию, явилось увеличение уровня СРБ при снижении С4-компонента комплекса, и повышение уровня антител к КЛ.

Отмечалась некоторая положительная динамика по уровням ЦИК, РФ, ат к нативной и денатурированной ДНК, однако в двух случаях исходной КГЕ (6%) мы наблюдали развитие цереброваскулита, в 1(3%) – рецидив активного волчаночного нефрита с развитием тяжелого нефротического синдрома, еще в одном случае – стойкую иммунную цитопению без тенденции к улучшению на фоне терапии. Имелось 3 летальных случая: 1 – от сепсиса, 1 – от полиорганной недостаточности и 1 – от тромбоза мелких ветвей почечной артерии. У этих пациентов исходно было наиболее высокое содержание КГ. В группе без КГЕ случаев смерти не было.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных в динамике у пациентов с СКВ и КГЕ показал тяжелое, в некоторых случаях фатальное, течение болезни, вероятно, вследствие сохраняющейся высокой иммунологической и лабораторной активности СКВ, что может быть связано с наличием КГ в сыворотке крови и включением их в состав циркулирующих иммунных комплексов.

Выводы

1. При наблюдении пациентов в динамике отмечалось снижение активности заболевания у больных как в группе с КГЕ, так и без нее по индексам SLEDAI и SLEDAI K2, но ухудшение течения СКВ было, в большей степени, у пациентов с КГЕ в виде повышения активности заболевания у 18%, развития цереброваскулита у 6% и летального исхода в 3 (9%) случаях.

2. Наличие КГЕ ухудшает прогноз у больных СКВ, свидетельствует о необходимости более активной иммуносупрессивной терапии.

21.03.2011

Список литературы:

1. Баранаскайте А.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. и др. Клинико-иммунологические особенности больных системной красной волчанкой с криоглобулинемией. Ревматология 1991; (2): 3-5
2. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. «Медицина», М., 1999: 24-141
3. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. «ГЭОТАР-Медиа», М., 2007: 141-167
4. Насонова В.А. Ревматические болезни. Медицина, М., 1989: 160-172.
5. Сигидин Я. А., Гусева Н.Г., Иванова М.И. Диффузные болезни соединительной ткани. Медицина, М., 2004: 32-48.
6. Christian C.L., Hatfield W. B., Chase P.H. Systemic lupus erythematosus. Cryoprecipitation in sera. J. Clin. Invest. 1963; (6): 823-829.
7. Meltzer M, Franklin EC: Cryoglobulinemia – a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. Am J Med 1966; 40(6): 828-36
8. Tomas L. Labor and Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main – 1998; 698-700.

Сведения об авторе:

Трикоменас Наталья Николаевна, врач-терапевт ММУЗ МДГКБ,
e-mail: trikomenas@yandex.ru

UDC 616.153.962.4-008.61:616.5-002.524

Trikomenas N.N.

E-mail: trikomenas@yandex.ru

THE FORECAST AND CURRENT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH CRYOGLOBULINEMIA

During research attempt to estimate the relationship cryoglobulinemia (CGE), associated with systemic lupus erythematosus (SLE) with features of the clinical course of SLE. A total of 50 patients with systemic lupus erythematosus now and in the dynamics of next year, 33 of whom had CGE were examined. All patients evaluated the presence of complement components C3, C4, CEC, RF, IgG and IgM, antibodies to native and denatured DNA, lymphocyte, CD3, CD4 and CD8, CD4/CD8, and the presence of Cor_NS_unstructured antigens, determination of HCV RNA C and HBV DNA by PCR, IgM and IgG antibodies to the herpes virus by ELISA. Cryoglobulins (CG) were determined in serum by the method of Meltzer and assessed in terms of cryocrit, as well as spectrophotometrically at a wavelength $\lambda = 492$ nm. Patients with CGE had significantly more severe course of illness, often with renal, central nervous system, blood and heart diseases, which was accompanied by lower levels of CD3+, CD4+, and C3 complement component with an increase in CD8+ compared with patients without CGE. Observation of the dynamics showed that in patients with CGE often revealed disease progression with the development of cerebrovasculitis, recurrence of active lupus nephritis In 3 cases there was death, which was not in patients without CGE. The presence of CGE in SLE patients is associated with clinical and immunological features of the disease and contributes to an unfavorable course of the process.

Key words: cryoglobulinemia, systemic lupus erythematosus, course of disease.