

Н.М. Никитина*, **О.Л. Александрова,**
Е.Н. Скрябина, Н.А. Магдеева

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии
лечебного факультета, Саратов, Россия

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНОЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

N.M. Nikitina*, **O.L. Aleksandrova,**
Ye.N. Skryabina, N.A. Magdeeva

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
the Ministry of Healthcare of Russia, Saratov, Russia

INFECTIOUS COMPLICATIONS AS PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOME IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (CLINICAL CASE)

Резюме

Системная красная волчанка — это системное аутоиммунное заболевание. За последние десятилетия в ее лечении достигнуты большие успехи. Однако смертность при системной красной волчанке остается по-прежнему высокой. Неблагоприятный исход может наступить при возникновении поражении почек, нервной системы, тяжелых гематологических нарушениях и т.д. Одним из факторов неблагоприятного прогноза является присоединение инфекционных осложнений. В статье представлено проспективное клиническое наблюдение тяжелого течения системной красной волчанки с летальным исходом. Пациентка наблюдалась в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с 2007 по 2014 гг. Наличие высокой активности заболевания, полисиндромность поражения — полиартрит, волчаночный нефрит, гепатит, лейкопения, рецидивирующий язвенно-некротический кожный васкулит требовали назначения высоких доз иммуносупрессивных препаратов. Прогрессирующее течение заболевания, резистентность к гормональной терапии, быстрое присоединение инфекционных осложнений определяло прогноз для жизни пациентки как крайне неблагоприятный. Фоном к развитию осложнений являлась стойкая аутоиммунная лейкопения. На фоне сочетанной терапии — применения высоких доз глюкокортикоидов внутрь и в режиме пульс-терапии, антибактериальных препаратов широкого спектра действия, внутривенного введения иммуноглобулина, средств, улучшающих трофику и микроциркуляцию тканей, удалось не только подавлять активность заболевания, но и восстанавливать функциональную активность пациентки, сохранять низкую активность заболевания на протяжении трех лет и продлить жизнь молодой пациентки на восемь лет. Неблагоприятное сочетание высокой активности системной красной волчанки с рецидивирующими инфекциями мягких тканей затрудняло проведение терапии; лейкопения и присоединение вторичной инфекции делало невозможным использование адекватных доз цитостатических и назначение генно-инженерных биологических препаратов, что и привело к гибели пациентки.

Ключевые слова: системная красная волчанка, тяжелое течение, язвенно-некротический кожный васкулит, лейкопения, лечение системной красной волчанки, инфекционные осложнения

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Наталья Михайловна Никитина, e-mail: nikina02@yandex.ru

*Contacts: Natalia M. Nikitina, e-mail: nikina02@yandex.ru

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.07.2019 г.

Принята к публикации 01.10.2019 г.

Для цитирования: Никитина Н.М., Александрова О.Л., Скрыбина Е.Н. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНОЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 460-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-460-466

Abstract

Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease. Over the past decades, great success has been achieved in its treatment. However, mortality in systemic lupus erythematosus is still high. An adverse outcome may occur because of kidney damage, damage of the nervous system, severe hematological disorders, etc. The factor of unfavorable prognosis is infectious complications.

The article presents a prospective clinical observation of a fatal case of severe course of systemic lupus erythematosus. The patient was treated in the rheumatology department of the State Regional Clinical Hospital in Saratov from 2007 to 2014.

The presence of high disease activity, multiple system disorders — polyarthritis, lupus nephritis, hepatitis, leukopenia, and recurrent necrotizing cutaneous vasculitis required the administration of high doses of immunosuppressive drugs.

The progressive course of the disease, resistance to hormonal therapy, the rapid development of infectious complications made the prognosis for the patient's life extremely unfavorable. Persistent autoimmune leukopenia was the background condition for the development of complications.

We used combined therapy — the oral administration of high doses of glucocorticoids together with intravenous injections (pulse therapy), broad-spectrum antibacterial drugs, intravenous immunoglobulin, drugs that improve tissue trophicity and microcirculation. It was possible to decrease the disease activity, and also to restore the functional activity of the patient, to maintain low disease activity for 3 years, to prolong the life of a young patient by 8 years. The adverse combination of high activity of systemic lupus erythematosus with recurrent soft tissue infections caused difficulties for the therapy. Administration of adequate doses of cytostatic and biological agents were impossible due to leukopenia and secondary infection, which led to the death of the patient.

Key words: *systemic lupus erythematosus, severe course, necrotizing cutaneous vasculitis, leukopenia, treatment of systemic lupus erythematosus, infectious complications*

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 01.07.2019

Accepted for publication on 01.10.2019

For citation: Nikitina N. M., Aleksandrova O. L., Skryabina Ye. N. INFECTIOUS COMPLICATIONS AS PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOME IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (CLINICAL CASE). The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 460-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-460-466

АНА — антинуклеарные антитела, ВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ГК — глюкокортикоиды, ИО — инфекционные осложнения, МП — метилпреднизолон, СКВ — системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) — это системное аутоиммунное заболевание, для которого характерны потеря толерантности к ядерным антигенам, нарушение активации Т- и В-лимфоцитов с дальнейшей поликлональной активацией В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела, образованием иммунных комплексов, приводящих к повреждению различных органов и тканей [1]. За последние десятилетия в лечении СКВ достигнуты большие успехи [2]. Однако смертность при СКВ остается по-прежнему высокой. По данным литературы вероятность летальных исходов при СКВ в 2-5 раз выше, чем в популяции. Одним из факторов неблагоприятного прогноза является присоединение инфекционных осложнений (ИО) [3].

По данным ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) среди 8 умерших в 2018 году в стационаре пациентов 3 имели диагноз «Системная красная волчанка».

В анамнезе у 2 из 3 пациентов были указания на инфекцию в анамнезе (у 1 — на перенесенный кавернозный туберкулез, у 1 диагностировали сепсис на фоне иммуносупрессии). В то же время ни в одном из этих случаев инфекция не явилась непосредственной причиной смерти. Как известно, при рецидивирующем характере инфекции прогноз заболевания утяжеляется.

Ранее мы представляли случай сочетания тяжелого течения СКВ и инфекции кожи [4]. Наблюдение за пациенткой продолжалось в дальнейшем.

Представляем результаты проспективного клинического наблюдения за больной М.З., 1983 года рождения, которая наблюдалась в отделении ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (ОКБ) г. Саратова с 2007 по 2014 год.

Из анамнеза известно, что с февраля 2007 года после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) появились лихорадка (37,7-38,1°C), при-

пухлость мелких суставов кистей, стоп, покраснение и зуд в области переносицы и щек после инсоляции. В апреле 2007 года больная поступила для обследования и уточнения диагноза в ревматологическое отделение ГУЗ «ОКБ» г. Саратова. Изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, нервной системы выявлено не было. Анамнез жизни — без особенностей. При объективном обследовании выявлен полиартрит, при лабораторном исследовании обнаружены лейкопения ($2,5 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 43 мм/ч, признаки нефрита (микрогематурия, протеинурия — 1,2 г/л), фильтрационная функция почек сохранена (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 92 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD), выявлялись положительные антитела (АТ) к ДНК.

Был установлен диагноз: СКВ, острое течение по началу заболевания, активность II, нефрит, лейкопения, полиартрит, фотодерматит. Индекс активности СКВ SELENA-SLEDAI составил 15 баллов. Динамика основных клинико-лабораторных проявлений, лечения больной представлена на рис. 1.

Больной были назначены внутрь метилпреднизолон (МП) 44 мг/сутки в течение месяца с дальнейшим снижением дозы, гидроксихлорохин 200 мг/сутки, препараты кальция, гастропротекторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В связи с нефритом начата программная пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) по 500-1000 мг в режиме 1 раз в месяц.

В течение последующих двух лет (июнь 2007 — май 2009 гг.) болезнь прогрессировала: отмечалось появление кожного васкулита, афтозного стоматита, гепатита (повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы в 3,5 — 12,5 раз), сохранение стойкой лейкопении ($2,7\text{-}3,2 \times 10^9/\text{л}$), умеренной протеинурии (0,6-1,8 г/л). Результаты исследования на ВИЧ, вирусные гепатиты были отрицательными. Индекс активности СКВ (SELENA-SLEDAI) при прогрессировании СКВ составлял 17-31 балл.

Несмотря на коррекцию терапии с октября 2007 года (увеличение дозы МП внутрь до 52 мг в день, продолжение программной пульс-терапии МП 1 раз в 3-4 недели в сочетании с плазмаферезом, добавление к лечению гепатопротекторов), эффект от лечения был кратковременным и неполным. У больной сохранялись явления кожного васкулита, гепатита, нефрита, лейкопения.

С июля 2008 года течение СКВ утяжелилось не только за счет нарастания активности СКВ, но и присоединения ИО. В течение последующих 2-3 месяцев последовательно отмечались формирование абсцесса правой ягодицы, левого голеностопного сустава, гнойный бурсит правого локтевого сустава. С учетом рецидивирующих гнойных ИО, фебрильной лихорадки с ознобами, палочкоядерного сдвига до 40%, появления спленомегалии, был диагностирован сепсис у больной с высокой активностью СКВ. При по-

севе крови на стерильность был обнаружен золотистый стафилококк. Проводилась антибактериальная терапия цефалоспоридами III-IV поколения, карбапенемами, продолжалось лечение высокими дозами ГК внутрь и в виде пульс-терапии, дополнительно осуществлялось внутривенное введение иммуноглобулина (ВИГ) суммарно 250 мл. Кратковременное улучшение состояния наступило в ноябре-декабре 2008 года (рис. 1).

Несмотря на проводимую терапию, с февраля 2009 года отмечалось прогрессирование афтозного стоматита, дерматита, гепатита (повышение АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в 16,5, 6,3 и 20,0 раз соответственно). Наблюдалось усиление проявлений кожного васкулита, появление ладонного капиллярита, участков ишемизированной ткани на коже кистей, стоп, груди, локтевых суставов, коленных суставов с явлениями некроза, самопроизвольное вскрытие абсцесса левой ягодицы, сохранение лихорадки до 39 °С с ознобом. В связи с отсутствием эффекта пульс-терапия ГК проводилась в большем объеме (по 1000 г № 1-3 через 3 недели), по-прежнему использовались высокие дозы МП внутрь (32-40 мг в сутки), продолжалось лечение цефалоспоридами III-IV поколения в высоких дозах.

Состояние больной продолжало ухудшаться. В апреле-мае 2009 года при лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «ОКБ» состояние больной было расценено как крайне тяжелое, что было обусловлено активностью СКВ, рецидивирующей гнойной инфекцией кожи и мягких тканей, сепсисом. У больной вновь усилились все проявления СКВ: язвенный стоматит, дигитальный артериит, люпус-хейлит, лейкопения, прогрессировал нефрит, присоединился васкулит сетчатки, выявлялись положительные АТ к ДНК в высоком титре (175 Ед/мл), положительный антинуклеарный фактор. Сохранение фильтрационной функции почек (СКФ 94 мл/мин/1,73 м²) при наличии патологии почек позволило сделать заключение о наличии 1 стадии хронической болезни почек (ХБП). Уровень суточной альбуминурии не исследовался.

Маркеры антифосфолипидного синдрома были отрицательными, показатели коагулограммы — в пределах нормы. Ведущим и наиболее грозным проявлением СКВ являлся язвенно-некротический васкулит с участками глубокого некроза в области коленного сустава, локтевого сустава, на пальцах кистей, на коже стоп, груди.

В дальнейшем у больной появился сухой некроз ногтевой фаланги II пальца левой кисти. Диагноз в этот период времени был сформулирован следующим образом:

СКВ, острое течение, активность III степени (индекс SELENA — SLEDAI — 31 балл). Фотодерматит. Сетчатое ливедо. Ладонный капиллярит. Распространенный кожный васкулит. Язвенно — некротическое поражение кожи и слизистых оболочек. Люпус-хейлит.

	2007 г.			2008 г.			2009 г.			X-2009 г. – IX-2012 г.		2013 г.	2014 г.	2014 г.		
	IV	VI	X-XII	III	VII	XI-XII	II	IV-V	VI	VIII	X-09	I-IX	V-XII	V	VI-VII	4/X
Лихорадка, °C	38,1	36,9	37,8	37	38-39	37,1	39	38-39	36,9	36,8	36,6	38,1	38,3	38,3	36,9	37,1
Дерматит																
Кожный васкулит (язвенно-некротический)																
Инфекционные осложнения																
				сепсис			сепсис			остеомиелит		влажная гангрена				
АСТ, е/л	32	185	123	82	648	170	656	530	65	37	28	45	38	42	32	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,5	3,0	1,7	2,5	2,0	3,2	2,6	2,81	4,9	6,2	4,5	3,1	3,7	3,9	4,2	
СОЭ, мм/ч	43	28	37	27	48	20	40	52	30	20	14	35	28	40	20	
Суточная протеинурия, г/л	1,2	1,1	0,7	0,6	0,7	0,2	0,2	1,8	0,4	0,3	отр	1,4	0,6	0,7	0,6	
Эритроцитурия (п/зр)	8	6	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Альбумин, г/л	36	34	32	34	31	38	30	34	30	35	33	30	32	28	32	
ГГТП ,ед/л	25	45	55	64	990	458	988	230	180	60	42	45	40	48	40	
SELENA-SLEDAI баллы	15	17	17	6	18	9	16	31	12	8	4	21	16	14	6	
Лечение:																
ГК per os (МП, мг)	44	24	52	20	32-40	12	32	40	32	16	8	24	8	8	8	
пульс-терапия МП, мг	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓		↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓		
	500-1000		1000		500	500	1000	500	750		500	500-750	500			
плазмаферез			↓		↓↓↓											
антибиотики					+	+	+	+	+			+	+	+		
иммуноглобулин, мл					250			500				150		150		
Алпростадил, мкг								100								
Азатиоприн, мг										50	75		50		50	50
Гидроксихлорахин, мг	200		200	200		200		200			200	200	200	200	200	200

Смерть

Рисунок 1. Динамика основных клинико-лабораторных проявлений, лечения больной М.

	2007			2008			2009			X-2009 – IX-2012		2013	2014	2014	2014	
	IV	VI	X-XII	III	VII	XI-XII	II	IV-V	VI	VIII	X-09	I-IX	V-XII	V	VI-VII	4/X
Fever, °C	38.1	36.9	37.8	37	38-39	37.1	39	38-39	36.9	36.8	36.6	38.1	38.3	38.3	36.9	37.1
Dermatitis																
Cutaneous vasculitis (necrotizing ulcerative)																
Infectious complications																
				sepsis			sepsis			osteomyelitis		wet gangrene				
AST, U/l	32	185	123	82	648	170	656	530	65	37	28	45	38	42	32	
White blood cells, 10 ⁹ /l	2.5	3.0	1.7	2.5	2.0	3.2	2.6	2.81	4.9	6.2	4.5	3.1	3.7	3.9	4.2	
ESR, mm/h	43	28	37	27	48	20	40	52	30	20	14	35	28	40	20	
Daily proteinuria, g/l	1.2	1.1	0.7	0.6	0.7	0.2	0.2	1.8	0.4	0.3	neg	1.4	0.6	0.7	0.6	
Hematuria (per HPF)	8	6	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Albumin, g/l	36	34	32	34	31	38	30	34	30	35	33	30	32	28	32	
GGT, U/l	25	45	55	64	990	458	988	230	180	60	42	45	40	48	40	
SELENA-SLEDAI	15	17	17	6	18	9	16	31	12	8	4	21	16	14	6	
Treatment:																
GC per os (MP, mg)	44	24	52	20	32-40	12	32	40	32	16	8	24	8	8	8	
pulse MP therapy, mg	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓		↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓		
	500-1,000		1,000		500	500	1,000	500	750		500	500-750	500			
plasmapheresis			↓		↓↓↓											
Antibacterial agents					+	+	+	+	+			+		+	+	
Immunoglobulin, m					250			500				150		150		
Alprostadil, µg								100								
Azathioprine, mg										50	75		50		50	50
Hydroxychloroquine, mg	200		200	200		200		200			200	200	200	200	200	200

Death

Figure 1. Changes of the main clinical and laboratory signs and the treatment of patient M.

Дигитальный артериит с формированием сухого некроза ногтевой фаланги II пальца левой кисти. Нефрит (ХБП С1). Лейкопения, гепатит, васкулит сетчатки. Положительные АТ к ДНК, антинуклеарные антитела (АНА). Полиартрит в анамнезе.

Сепсис, острое течение. Вскрытие абсцесса мягких тканей левого бедра 04.2009 (рис. 2). Инфицированная рана правого предплечья, инфильтрат правой ягодицы.

Осл.: Медикаментозный синдром Иценко — Кушинга. Вторичная артериальная гипертензия.

На фоне массивной антибактериальной терапии (цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны, противогрибковые препараты), приема МП внутрь в дозе 28 — 40 мг/сутки, пульс-терапии МП 500-750 мг № 6 с интервалом в 14 дней, дополнительного введения обычного (500 мл) и противостафилококкового иммуноглобулина 100 МЕ № 1, средств, улучшающих трофику и микроциркуляцию тканей (в/в инфузии пентоксифиллина, актовегина, алпростадила), состояние больной постепенно начало улучшаться. У пациентки нормализовалась температура тела, отмечены уменьшение выраженности кожного васкулита, исчезновение нарушений со стороны сетчатки, снижение активности гепати-

та, повышение уровня эритроцитов, лейкоцитов. После формирования демаркационной линии была проведена экзартикуляция II пальца левой кисти.

В результате проведенного лечения наступило стойкое улучшения состояния больной. Было начато снижение дозы пероральных ГК, в качестве базисной терапии с учетом гепатита и нефрита была назначена цитостатическая терапия — азатиоприн 50 мг в сутки внутрь.

На протяжении трех последующих лет (с октября 2009 по сентябрь 2012 гг.) на фоне поддерживающих доз иммуносупрессивных препаратов (МП 8 мг/день внутрь, азатиоприн 50-75 мг/сутки, гидроксихлорохина 200 мг/сутки) активность СКВ была минимальной. Периодически отмечались умеренные проявления дерматита, небольшое повышение уровня иммунологических маркеров, изредка — умеренная лейкопения. Нефрит, гепатит, кожный васкулит, ИО не рецидивировали.

С января 2013 года у больной вновь наблюдалось нарастание активности СКВ, рецидивирование инфекции мягких тканей на фоне кожного васкулита. Пациентка неоднократно находилась на лечении в ревматологическом и периодически — в гнойном отделении ГУЗ «ОКБ». Проявления СКВ были прежними: вначале кожный васкулит, дерматит, фебрильная лихорадка, лейкопения, спустя полгода — тяжелый язвенно-некротический васкулит с глубокими язвами кожи ягодиц, бедер, умеренно выраженный нефрит (суточная протеинурия 1,4 г/л), значительное повышение уровня антител к ДНК.

В январе 2013 г. течение СКВ осложнилось присоединением остеомиелита средней и ногтевой фаланг III пальца правой кисти, развившемся после травмы, в мае 2014 г. — развитием влажной гангрены правой кисти. Лечение осуществлялось совместно ревматологами и хирургами. Больной вновь были увеличены дозы МП до 24 мг/сутки внутрь со снижением в дальнейшем до 12 мг/сутки, продолжен прием гидроксихлорохина 200 мг/сутки. После купирования ИО проводилась программная терапия МП 500,0-750 мг 1 раз в 1-2 месяца, лечение малыми дозами азатиоприна (50 мг/сутки). В период присоединения ИО проводилась длительная (в течение 1,5 месяцев) терапия антибактериальными препаратами, ВИГ, осуществлялась хирургическая обработка ран. С учетом ИО адекватная доза цитостатических препаратов, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) по-прежнему не могли быть назначены. В этот период времени на фоне лечения активность СКВ снижалась незначительно. Индекс SELENA-SLEDAI при улучшении составлял от 6 до 11 баллов. Относительная стабилизация состояния пациентки отмечалась в июне-июле 2014 г. после купирования явлений влажной гангрены: не рецидивировали кожный васкулит, гепатит, не нарастали суточная протеинурия, лейкопения. Больная принимала 15 мг/сутки МП внутрь, гидроксихлорохин 200 мг/сутки. Самочувствие расценивалось

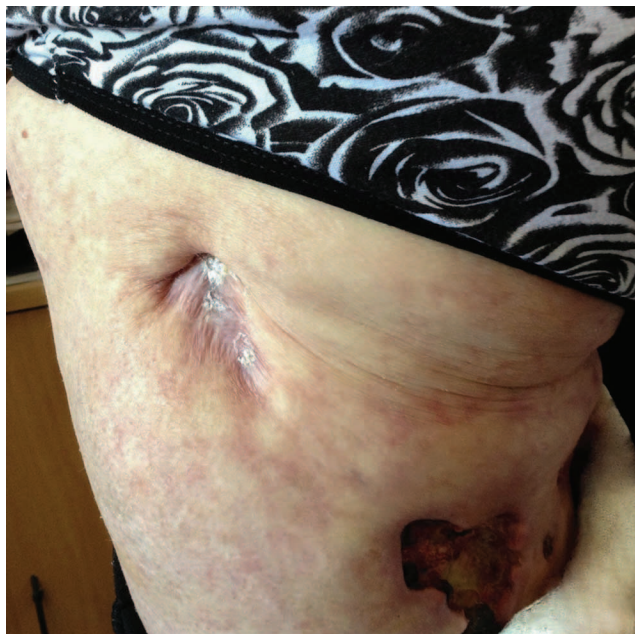


Рисунок 2. В области верхней трети левого бедра — глубокая язва мягких тканей с участками некроза, гнойным содержимым, частично кровавистыми корочками. В области нижней части ягодицы слева — грубый рубец после самопроизвольного вскрытия абсцесса мягких тканей

Figure 2. In the region of the upper third of the left thigh, there is a deep soft tissue ulcer with foci of necrosis, suppurative exudate and partially with bloody crusts. In the area of the lower part of the left buttock, there is a rough scar after spontaneous opening of an abscess of soft tissues

как удовлетворительное. Была выписана на амбулаторное лечение.

В дальнейшем пациентка исчезла из нашего поля зрения.

Позже нам удалось выяснить, что осенью 2014 года после контакта с больным ребенком у больной появились насморк, сухой кашель, боли в горле, в мышцах, повышение температуры тела 37,6-38,8°C с ознобом, общая слабость, одышка, кровохарканье. Больная была госпитализирована в стационар по месту жительства. При явлениях нарастающей легочной недостаточности 04.10.2014 года наступила смерть больной. По документам причиной смерти была признана тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В то же время с учетом рецидивирующих инфекций, лейкопении нельзя исключить развитие инфекционно-токсического шока, что и послужило причиной резкого ухудшения состояния и гибели пациентки.

Обсуждение

Клиническая картина СКВ очень разнообразна, а течение зачастую непредсказуемо. Дебют СКВ в представленном клиническом наблюдении у больной без тяжелого поражения внутренних органов и выраженных гематологических проявлений с хорошим первоначальным ответом на терапию ГК не предполагал тяжелого течения СКВ в дальнейшем.

Особенностью течения СКВ у больной явилось развитие гепатита с выраженным синдромом цитолиза, холестаза, умеренным снижением уровня альбумина, наличие язвенно-некротического васкулита кожи, упорной лейкопении. Другой особенностью течения заболевания было присоединение тяжелых рецидивирующих ИО кожи и мягких тканей, развитие остеомиелита, влажной гангрены правой кисти. Несмотря на последние достижения в ревматологии, лечение СКВ по-прежнему является сложной задачей. Высокодозовая цитостатическая терапия циклофосфамидом, показанная в случаях тяжелого васкулита, нефрита, при данном сочетании осложняющих факторов у пациентки была невозможна.

Традиционное лечение тяжелой СКВ с использованием высоких доз ГК внутрь и в виде пульс-терапии, применение цитостатиков, ВИГ не всегда бывает эффективным. С учетом наличия тяжелого гепатита, кожного васкулита, неэффективности проводимой терапии, к лечению целесообразно было бы добавить терапию ГИБП анти-В-клеточным препаратом (ритуксимабом). Ритуксимаб, применяемый в течение последних лет при СКВ «of label», является перспективным средством для лечения больных, у которых стандартная терапия ГК и цитостатиками неэффективна [5]. Однако, рецидивирующие тяжелые ИО являлись противопоказанием к его назначению. Известно, что ИО утяжеляют течение СКВ, затрудняют ведение больных, а назначение иммуносупрес-

сивной терапии в полном объеме и использование ГИБП ухудшают прогноз [3].

Врожденные и приобретенные дефекты иммунной системы при СКВ повышают склонность к развитию инфекционных заболеваний, включая бактериальные, вирусные и другие инфекции [6].

ИО мягких тканей, которые неоднократно отмечались у больной, не являются характерными для данного заболевания. По мнению исследователей, при СКВ наиболее часто встречаются пневмонии (36,8%), сепсис (18,1%), туберкулез (13,5%), инфекции мочевыводящих путей (12,9%) [7].

По данным моновариантного анализа значимыми причинами развития ИО при СКВ являются нефрит, активность СКВ, выраженность лейкопении, высокий уровень антител к ДНК, низкое содержание комплемента, использование ГК в целом и в суточной дозе более 10 мг/сутки. По данным мультивариантного анализа статистически значимыми факторами риска развития ИО при СКВ являются низкое содержание комплемента, применение ГК в суточной дозе более 20 мг/сутки в сочетании с циклофосфамидом [8].

У нашей пациентки ведущую роль в развитии ИО, по-видимому, сыграл длительный прием ГК внутрь в средних и высоких дозах, а также в виде пульс-терапии. Назначение цитостатических препаратов, в частности, азатиоприна в адекватных дозах было невозможным из-за рецидивирующих инфекций, лейкопении, гепатита. Тяжелые ИО являлись противопоказанием к назначению ГИБП.

Для лечения данной пациентки, как в случае высокой активности СКВ, так и при развитии ИО, был задействован весь арсенал имеющихся в то время лекарственных средств.

Вопросы назначения терапии ГИБП не обсуждались вследствие отсутствия клинических рекомендаций по поводу их применения при СКВ на момент развития заболевания, экономических причин при стабилизации состояния больной и наличия противопоказаний при рецидивировании инфекции.

Больная наблюдалась совместно ревматологами и хирургами, вследствие чего при таком упорном, резистентном к лечению течении заболевания пациентка прожила 8 лет. Летальный исход у данной пациентки мог наступить в любое время, прежде всего от рецидива инфекции ИО на фоне тяжелого аутоиммунного заболевания и наличия иммуносупрессии.

Необходима разработка новых лекарственных препаратов для лечения различных вариантов СКВ. Появление генно-инженерных биологических препаратов сделало новый шаг в лечении больных СКВ [9]. Своевременное назначение ГИБП для лечения тяжелых форм СКВ с поражением костного мозга, легких и почек, при наличии противопоказаний к цитостатической терапии позволяют сократить сроки и снизить дозы используемых гормональных препаратов, улучшить прогноз заболевания.

Выводы

Таким образом, необходимо помнить, что, несмотря на достижения современной ревматологии, в ряде случаев СКВ остается по-прежнему тяжелым заболеванием. Инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин смерти у больных с СКВ: затрудняют лечение СКВ, делают невозможным назначение адекватных доз иммуносупрессивных препаратов, включая использование ГИБП.

Вклад авторов

Никитина Н.М. — сбор информации, обзор литературы, оформление статьи, коррекция статьи после рецензирования

Александрова О.Л. — сбор информации, обзор литературы, описание клинической части статьи

Скрябина Е.Н. — сбор информации

Магдеева Н.А. — сбор информации, перевод резюме на английский язык, размещение статьи на сайте журнала

Contribution of Authors

Nikitina N.M. — collection of information, literature review, paper design, article correction after reviewing

Alexandrova O.L. — collection of information, literature review, description of the clinical part of the article

Scriabin E.N. — collection of information

Magdeeva N.A. — collecting information, translating resumes into English, posting articles on the journal's website

Список литературы/References:

1. Heinlen L.D., McClain M.T., Merrill J. et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(7):2344-2351. doi: 10.1002/art.22665
2. Doria A., Iaccarino L., Ghirardello A. et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 2006; 119(8):700-706. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.034

3. Белов Б.С., Соловьев С.К., Клюквина Н.Г. и др. Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(4):469-477. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-469-477>. Belov B.S., Solovyev S.K., Klyukvina N.G. et al. Comorbid infections in patients with systemic lupus erythematosus: State-of-the-art. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2016;54(4):469-477 [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-469-477>.
4. Александрова О.Л., Бутенко И.А., Никитина Н.М., Нам И.Ф., Ребров А.П. Тяжелое течение системной красной волчанки — трудности и возможности терапии. *Клиницист,* 2013; 3-4: 62-66. doi: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-62-66. Aleksandrova O.L., Butenko I.A., Nikitina N.M., Nam I.F., Rebrov A.P. A case of severe systemic lupus erythematosus — difficulties and possibilities in treatment. *Klinitsist.* 2013; 3-4: 62-66. [in Russian]. doi: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-62-66.
5. Цанян М.Э., Соловьев С.К., Торгашина А.В. и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):159-168. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-159-168>. Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2014;52(2):159-168. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-159-168> [in Russian].
6. Doria A., Canova M., Tonon M. et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008; 8 (1): 24–28. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.019
7. Dubula T., Mody G.M. Spectrum of infections and outcome among hospitalized South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2015;34(3):479-488. doi: 10.1007/s10067-014-2847-0.
8. Bosch X., Guilabert A., Pallares L. et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006; 15(9):584-589. doi: 10.1177/0961203306071919.
9. Samotij D., Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019:8142368. doi: 10.1155/2019/8142368.

АА АМИЛОИДОЗ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: ВАЖНАЯ ПРИЧИНА СМЕРТНОСТИ AA AMYLOIDOSIS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: AN IMPORTANT CAUSE OF MORTALITY

Введение:

В настоящее время данные об исходах после трансплантации почек у пациентов с АА амилоидозом, вызванным семейной средиземноморской лихорадкой очень ограничены. Целью настоящего исследования является оценка демографических, клинических, лабораторных, прогностических характеристик и показателей исходов у данной группы пациентов.

Материалы и методы:

В исследование были включены: 81 реципиент почечного трансплантата (трансплантация почки проводилась в связи с АА амилоидозом на фоне средиземноморской лихорадки (группа 1) и 81 реципиент трансплантата (трансплантация почки проводилась по другим поводам, не связанным с амилоидозом) (группа 2). Дизайн исследования: ретроспективное, многоцентровое исследование.

Результаты:

Риск отторжения аллотрансплантата был выше в группе 1 по сравнению с группой 2 [25 (30,9%) против 12 (14,8%), $p=0,015$]. Риск

летального исхода был выше в 1-ой группе [11 (13,6%) против 0%, $p=0,001$]. Анализ Каплана Мейера показал, что 5-летняя и 10-летняя выживаемость пациентов в группе 1 (92,5% и 70,4%) были значительно ниже, чем в группе 2 (100% и 100%; $p=0,026$ и $p=0,023$ соответственно).

Выводы:

АА амилоидоз связан с более высоким риском смертности после трансплантации почки. Маркеры воспаления должны тщательно контролироваться, а постоянный высокий уровень острофазных белков должен вызывать опасения по поводу рецидива амилоидоза в аллотрансплантате.

Sarihan I., Caliskan Y., Mirioglou S., Ozluk Y., Senates B., Seyahi N., Basturk T., Yildiz A., Kilicaslan I., Sever M.S.

Transplantation. 2019 Oct 30.

doi: 10.1097/TP.0000000000003043. [Epub ahead of print].

<https://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-900000000-95859>