УДК 616.5-002.525.2-08

БЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ ПАНЦИТОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ В СОЧЕТАНИИ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Ж.С. АХМЕТОВА^{1,2}, Б.Г. ИСАЕВА^{1,2}, Г.С. ЕСИРКЕПОВА^{1,2}, Н.М. БАТЫРХАНОВА¹,
А.А. СУЙНАЛИЕВА^{1,2}, А.Б. КУЛЕМБАЕВА²

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,

²Городской ревматологический центр, г. Алматы, Республика Казахстан

Ахметова Ж.С.

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неустраненной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных механизмов, определяющее образование широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и формирование иммунных комплексов, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов.

Цель исследования. Представить описание клинического случая системной красной волчанки в сочетании с онкологическим заболеванием. Сложность клинической ситуации заключалась в том, что у пациентки был выраженный панцитопенический синдром (гематологический криз) на фоне онкологического и аутоиммунного системного заболевания. Это представляло трудность при подборе базисной терапии, так как наличие гематологического криза не позволило назначить цитостатическую терапию в полном объеме. На фоне терапии удалось снизить активность основного заболевания, улучшить лабораторные показатели.

Ключевые слова: системная красная волчанка, онкология, гематологический криз.

Для цитирования: Ахметова Ж.С., Исаева Б.Г., Есиркепова Г.С., Батырханова Н.М., Суйналиева А.А., Кулембаева А.Б. Благоприятный исход лечения панцитопенического синдрома при системной красной волчанке в сочетании с онкологическим заболеванием // Медицина (Алматы). — 2018. — №3 (189). — С. 89-92

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ АУРУМЕН ҚОСАРАЛАНҒАН ЖҮЙЕЛІ ҚЫЗЫЛ ЖЕГІ КЕЗІНДЕГІ ПАНЦИТОПЕНИЯЛЫҚ СИНДРОМДЫ ЕМДЕУДІҢ ҚОЛАЙЛЫ НӘТИЖЕСІ

Ж.С. АХМЕТОВА^{1,2}, Б.Г. ИСАЕВА^{1,2}, Г.С. ЕСИРКЕПОВА^{1,2}, Н.М. БАТЫРХАНОВА¹,
А.А. СУЙНАЛИЕВА^{1,2}, А.Б. КУЛЕМБАЕВА²

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

²Қалалық ревматология орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ) — ядроның түрлі компоненттеріне қарсы кең спектрлі арнайы аутоантителердің түзілуіне және иммунды кешендердің түзілуіне жауапты иммунорегуляторлық механизмнің генетикалық бұзылысы салдарынан түрлі ағзалардың тінінде иммунды қабыну дамуының нәтижесінде пайда болатын, этиологиясы белгісіз жүйелі аутоиммунды ауру.

Зерттеу мақсаты. Жүйелі қызыл жегі мен онкологиялық ауруы бар науқастың клиникалық жағдайын ұсыну. Клиникалық жағдайдың қиыншылығы аталған науқаста онкологиялық және аутоиммунды ауру нәтижесінде айқын панцитопениялық синдром (гематологиялық криз) көрінісімен сипатталған. Бұл жағдай базисті ем тағайындау кезінде қиыншылықтар туындатты, өйткені гематологиялық криз цитостатикалық емді толық көлемді тағайындауға мүмкіндік бермеді. Ем нәтижесінде негізгі аурудың белсенділігі төмендеп, зертханалық көрсеткіштер жақсаруы байқалды.

Негізгі сөздер: жүйелі қызыл жегі, онкология, гематологиялық криз.

S U M M A R Y

A FAVORABLE OUTCOME OF TREATMENT OF PANCYTOPENIC SYNDROME IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS COMBINED WITH CANCER

Zhs AKHMETOVA^{1,2}, BG ISSAEVA^{1,2}, GS YESSIRKEPOVA^{1,2}, NM BATYRKHANOVA^{1,2},
AA SUINALIYEVA^{1,2}, AB KULEMBAYEVA²

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan,

²City Rheumatology Center, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology, which is based on a genetically determined violation of immunoregulatory mechanisms, determining the formation of a wide range of organononspecific autoantibodies to various components of the nucleus and the formation of immune complexes, causing the development of immune inflammation in tissues of various organs.

Контакты: Ахметова Жаркынай
Сметовна, заведующая
отделением, Городской
ревматологический центр
г. Алматы, ассистент кафедры
внутренних болезней №2
Каз НМУ им. Асфендиярова,
г. Алматы, Толе би, 88,
индекс 050000.
E-mail: zharkynai_83@mail.ru

Contacts: Zharkynai Sh.
Akhmetova, Head of Department,
City Rheumatology Center,
Almaty, Assistant of Department
of Internal Diseases No. 2,
Asfendiyarov KazNMU, Almaty c.,
Tole bi, 88, index 050000.
E-mail: zharkynai_83@mail.ru

Поступила: 28.02.2018

Purpose of research. To present a description of the clinical case of systemic lupus erythematosus combined with cancer. The complexity of the clinical situation was that the patient had a pronounced pancytopenic syndrome (hematological crisis) against the background of oncological and autoimmune systemic disease. This represented a difficulty in the selection of basic therapy, as the presence of hematological crisis did not allow to appoint cytostatic therapy in full. Against the background of therapy, it was possible to reduce the activity of the underlying disease, improve laboratory parameters.

Keywords: systemic lupus erythematosus, Oncology, hematological crisis.

For reference: Akhmetova ZhS, Issaeva BG, Yessirkepova GS, Batyrkhanova NM, Suinaliyeva AA, Kulembayeva AB. A favorable outcome of treatment of pancytopenic syndrome in systemic lupus erythematosus combined with cancer. *Meditina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):89-92 (In Russ.)

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание человека, характерной особенностью которого являются выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, в первую очередь синтез аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов, представляющих собой диагностический серологический биомаркер заболевания [1]. Клиническая картина СКВ варьирует от относительно благоприятного умеренного поражения кожи и суставов до тяжелого поражения почек, центральной нервной (ЦНС), сердечно-сосудистой систем и др., развитие которых при отсутствии терапии быстро приводит к смертельному исходу [2, 3]. Особенно тяжело протекают клинические случаи заболевания СКВ, которые сопровождаются панцитопеническими проявлениями.

Эпидемиология. Заболеваемость СКВ составляет в среднем 40–50 (от 4 до 250) случаев на 100 000 населения в год [5]. Заболевание наиболее часто развивается в течение второго и третьего десятилетий жизни у девушек и молодых женщин [4].

Современная терапия СКВ направлена на решение многих задач – контроль над активностью и симптомами болезни, предупреждение ранней смертности и органного поражения, улучшение качества жизни. Несмотря на успехи в лечении больных СКВ, наличие коморбидной патологии вызывает трудности при применении индукционной терапии, включая инфекционные осложнения (особенно инфекции дыхательных и мочевыводящих путей), сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования. Вероятность летальных исходов у больных СКВ в 2–5 раз выше по сравнению с популяцией [6,7].

Клинический случай

Пациентка А, 34 л, поступила в Городской ревматологический центр с жалобами на общую выраженную слабость, утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке, эритематозные высыпания на лице по типу «бабочки», выпадение волос, сухость кожи, боли в коленных суставах, подъем АД до 170/100 мм рт.ст.

Anamnesis morbi: периодические боли в мелких суставах кистей рук начали беспокоить с лета 2016 года, к врачам не обращалась. В июне 2017 года при обследовании выявлен «узловой зоб», в июле проведена операция: тиреоидэктомия, шейная лимфодиссекция справа, по поводу папиллярного с-г. В сентябре 2017 г. получила радиойодотерапию, после чего отмечает ухудшение состояния в виде нарастания общей слабости, эритематозных высыпаний на лице. Данное ухудшение состояния в течение последних 5-и дней. 20.10.2017 г. поступила в институт онкологии в тяжелом состоянии,

где при обследовании: Л – 1,2, СОЭ – 60 мм/час, Нв – 53 г/л, тромбоциты – 7, креатинин – 211, мочевины – 16,6, сахар – 7,5 ммоль/л, АНА – положительно (7,2), АТ к ДНК – положительно (200 МЕ/мл). Проведена гематрансфузия тромбомассы, эр.массы, СЗП. Консультирована ревматологом, выставлен диагноз «СКВ, подострое течение, высокой степени активности, с поражением кожи и ее придатков, суставов, легких (2-ст. плеврит, ДН1), сердце (кардит, НК1), почек (люпус-нефрит, олигоурия), панцитопения. АФС?», начата терапия ГКС 500 мг №2. Консультирована нефрологом, заключение: показаний к гемодиализу (ЗПТ) нет. В связи с тяжестью состояния госпитализирована в ГРЦ.

Anamnes vitae: гинекологический анамнез: беременностей 5, роды 3 (последние роды в апреле 2017 года), замершая беременность – 1, выкидыш – 1. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез на препараты – нет. Состоит на «Д» учете у эндокринолога с диагнозом «Узловой зоб», принимает Л-тироксин 150 мг.

Объективные данные при поступлении: состояние тяжелое, не стабильное за счет активности основного заболевания. Сознание: ясное. Положение: пассивное. Телосложение: нормостеническое, правильного питания. Рост – 172 см, вес – 60 кг. Кожные покровы: подкожные экхимозы, на местах инъекций гематомы. На лице эритематозные высыпания, симптом бабочки, сухость кожи, ломкость ногтей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферические отеки: отечность нижних конечностей до средней/3 голени больше справа, пастозность передней брюшной стенки. **Костно-суставная система:** боли в коленных суставах, деформация их. **Дыхательная система:** дыхание свободное. Грудная клетка обычной формы. Перкуторно: легочный звук по всем полям, в нижних отделах ниже угла лопатки притупление, больше справа. Аускультативно: дыхание везикулярное, ослабленное в н/о, справа не выслушивается, единичные хрипы. ЧДД 18 в мин. **Сердечно-сосудистая система:** перкуторно границы сердца: правая – по правому краю грудины. Левая – по среднеключичной линии. Верхняя – 3 ребро. Аускультативно: тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 88 в минуту, пульс 88 в минуту, АД 150/70 мм рт.ст. на обеих руках. **Пищеварительная система:** язык суховат, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень: не увеличена, по краю реберной дуги. Стул – склонность к запорам. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, снижение диуреза.

Лабораторные исследования общего анализа крови и мочи представлены в таблицах.

Биохимический анализ крови: креатинин крови в преде-

лах 187 - 127- 79 мкмоль/л, калий крови в пределах 5,2-3,5 ед/л, натрий 164-152-133 ед/л, общий белок 49-50-54 г/л, холестерин 8-5 ммоль/л, глюкоза в пределах 7,5 - 4,4 ммоль/л, АЛТ 16-6 Ед, АСТ 17-19 Ед, общий билирубин 9,1 ммоль/л.

Коагулограмма: в пределах АЧТВ-35,8 - 38 сек, фибриноген - 2,3-2,5 г/л, МНО-1,5 - 1,0, ТВ - 18,2-13,8, ПТИ - 73,3 - 96%.

Д-димер - резко-положительно (3000)

Иммунологические исследования: АНА - положительно (7,1 при норме до 1,0), АТ к ДНК дц - положительно (200), АТ к кардиолипину - отр, АТ к Б-2 гликопротеиду - отр.

Миелограмма. Закл.: КМ малоклеточный, с преобладанием зрелых форм нейтрофилов - 43,2%, Соотношение ростков и созревания клеток не нарушено. Кровотворение идет по нормобластическому типу. МКЦ не нарушено.

Кровь на ВИЧ - отрицательно

Кровь на вирусные гепатиты В и С - отрицательно.

Инструментальные данные

УЗИ плевральных полостей при поступлении гидроторакс с обеих сторон (справа - 1000 мл, слева - 360 мл) в динамике: гидроторакс с обеих сторон (справа - 500 мл, слева - 250 мл)

УЗИ ОБП и почек при поступлении: диффузные изменения паренхимы печени и почек. УЗ-картина - нефропатии с обеих сторон. Выпот в малом тазу, в динамике свободная жидкость в брюшной полости в незначительном количестве, в полости малого таза в среднем количестве.

Р-графия ОГК. Закл.: 2-ст. н/д волчаночный пневмонит с выпотом с обеих сторон, в динамике пневмонит разрешился.

КТ ОГК. Закл.: экссудативный плеврит, экссудативный перикардит.

ЭхоКГ. Закл.: полости сердца не расширены. Гипокинез заднеперегородочного сегмента ЛЖ. Сократительная функция ЛЖ умеренно снижена. ФВ - 53%. Регургитация на МК 2 степени. Выпот в перикарде - 90 мл. В динамике выпот в перикарде 20 мл. ФВ 56%.

Консультации специалистов

Онколог: на момент осмотра противопоказаний к проведению пульс-терапии, для инфузии иммуноглобулина человеческого нет. Панцитопения не связана с онкопроцессом.

Гематолог: взять анализы крови на витамины В₁₂, фолиевую кислоту, ферритин, Д-димер, консультация окулиста (глазное дно).

Произведена стерильная пункция для исключения системного заболевания крови.

Нефролог: ФГДС; гликемический профиль, гли Нв, Д-димер, повторить суточную протеинурию, альбумин в крови; инфузия тромбоконцентрата; после пульс-терапии ГКС в таблетках в дозе 1 мг/кг на массы тела

Окулист. Д/з: ОД-кровоизлияния на сетчатку и субконъюнктивальное кровоизлияние.

Фтизиатр. Закл.: данных за активный туберкулез лег-

ких нет. Решено: продолжить инфузию иммуноглобулина человеческого до 3-х инъекций; филгастим п/к через день №2; кровь на ВИЧ; отхаркивающие препараты (амбро).

Выставлен окончательный клинический диагноз:

Системная красная волчанка, подострое течение, активность высокой степени (Selena Sledai 20 б), с поражением кожи и ее придатков (эритематозные высыпания, диффузная алопеция), суставов (олигоартрит, НФС I), легких (двусторонний пневмонит, с двуст. плевритом, ДН I), сердца (кардит, НКI), почек (нефрит, с нефротическим синдромом, ХБП), панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), позитивность АНА, АТ к ДНК.

Соп: С-глицитовидной железы. T2N1M0. St II. Состояние после комплексной терапии.

Проведено лечение. Индукционная терапия ремиссии: циклофосфан 400 мг в сочетании с пульс-терапией ГКС, метилпреднизолон 1000 мг (суммарно до 4000 мг), далее поддерживающая терапия ГКС 48 мг в сутки, иммуноглобулин человеческий, стимулятор лейкопоэза (филгастим, по схеме), эритропоэза (рекормон), диуретики. Антигипертензивная, дезагрегантная, антибактериальная терапии.

Гемотрансфузия: альбумин 20% - 100 мл в/в капельно, альбумин 10% - 100 мл в/в капельно

Эр.взвесь лейкофилт. 350 мл АВ (IV), Rh (+)

Эр.взвесь лейкофилт. 360 мл АВ (IV).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложность клинической ситуации заключалась в том, что у пациентки был выраженный панцитопенический синдром (гематологический криз) на фоне онкологического и аутоиммунного системного заболевания. Это представляло трудность при подборе базисной терапии, так как наличие гематологического криза не позволило назначить цитостатическую терапию в полном объеме. Проведена комплексная патогенетическая терапия: ГКС, иммуноглобулин (по схеме), стимулятор лейкопоэза (филгастим, по схеме). Проведена трансфузия альбумина, так как была выраженная гипопропротеинемия на фоне нефротического синдрома. Проводилась трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови (дважды), так как были клинические и лабораторные признаки декомпенсации хронической анемии. На фоне терапии положительная динамика в виде регрессии отеков на нижних конечностях, снижение протеинурии, уменьшение одышки, сердцебиения, стабилизации АД, улучшились лабораторные показатели (в виде прироста лейкоцитов, тромбоцитов), что в дальнейшем позволило подключить цитостатическую терапию. Пациентка после выписки продолжала: циклофосфан каждые 2 недели в дозе 200 мг, метипред 48 мг. Также принимала ингибиторы АПФ, диуретики. Проводился еженедельный мониторинг лабораторных показателей на протяжении всего периода лечения цитостатическим препаратом. Данные приведены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1 - Показатели ОАК

Показатели	Общ. белок	Альбумин	Мочевина	Креатинин	Глюкоза
В начале терапии	49	25	15,7	187	6,7
При выписке	50	30	13,3	79	4,5
Через 2 мес	54	32	8,7	66	5,2

Таблица 2 - Показатели БХК

Показатели	Нв	Эритро.	Лейк.	Тромб.	п/я	с/я	Моноц.	Лимф.	СОЭ
В начале терапии	48	1,7	1,0	20	-	78	6	9	60
При выписке	68	2,1	4,8	68	2	83	6	7	35
Через 2 мес	92	2,69	6,4	154	-	-	4	-	25

Таблица 3 - Показатели ОАМ

Показатели	Уд.вес	Белок	Эритро.	Лейк.	Суточная протеинурия
В начале терапии	1025	3,13	25-30	4-5	3,901
При выписке	1020	2,017	10-15	4-5	2,06
Через 2 мес	1012	1,82	10-12	2-3	1,75

ВЫВОДЫ

В клинической практике лечение больных с СКВ представляет собой сложную задачу и требует четкого взаимодействия между врачами разных специальностей, индивидуального подхода к каждому пациенту, в связи с вариабельностью проявлений и сочетанием с различными сопутствующими заболеваниями. Данный клинический случай демонстрирует, что выбор терапии у пациентов с СКВ совершенствуется и в реальной клинической практике приводит к благоприятному исходу.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Э.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 429–481
- 2 Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients // *Medicine (Baltimore)*. – 2003. – Vol. 82. – P. 299–308
- 3 Goldblatt F., Chambers S., Rahman A., Isenberg D.A. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalizations and mortality // *Lupus*. – 2009. – Vol. 18. – P. 682–689
- 4 Marini R., Costallat L.T. Young age at onset, renal involvement and arterial hypertension are adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus // *Review of Rheumatology of Engl. Education*. – 1999. – Vol. 66(6). – P. 303–309
- 5 Sanz I., Lee F.E. B-cells as therapeutic targets in SLE // *Nat Rev Rheumatol*. – 2010. – Vol. 6(6). – P. 326–337. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.68.
- 6 Wallace D.J., Hahn B.N. Dubois' Lupus Erythematosus. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007

REFERENCES

- 1 Sistemnaya krasnaya volchanka. V kn.: Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. E.L. Nasonova [Systemic lupus erythematosus In the book: Rheumatology: Clinical Recommendations / Ed. ELL Nasonova]. Moscow: GEOTAR Media; 2010. P. 429–81
- 2 Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:299–308
- 3 Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalizations and mortality. *Lupus*. 2009;18:682–9
- 4 Marini R, Costallat LT. Young age at onset, renal involvement and arterial hypertension are adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Review of Rheumatology of Engl. Education*. 1999;66(6):303–9
- 5 Sanz I, Lee FE. B-cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):326–37. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.68.
- 6 Wallace DJ, Hahn BN. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007