ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

616.013.1/2
И 53

•

под редакцией Д. НЕЛИУСА

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА» МОСКВА

Leitfaden der immunsuppressiven Chemotherapie

Herausgegeben von
MR Dr. sc. med. Dieter Nelius

Mit Beitragen von 12 Fachautoren

2., überarbeitete und ergänzte Auflage
Mit 48 Abbildungen und 66 Tabellen

VEB GUSTAV FISCHER VERLAG JENA. 1982

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

под редакцией Д. НЕЛИУСА

Перевод с немецкого
кандидата медицинских наук Ю. И. КОРШИКОВОЙ

Под редакцией
члена-корреспондента АМН СССР В. А. НАСОНОВОЙ

МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1984

616.013.1/2
И53

УДК 615.37(035)

167639
167638

Иммуносупрессивная химиотерапия: Пер. с нем./Пед ред. Д. Нелиуса. — М.: Медицина, 1984, 288 с., ил.

Leitfaden der immunsuppressiven Chemotherapie. Herausgegeben von MR Dr. sc. med. Dieter Nelius. — VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1982.

В руководстве изложены современные представления о физиологии и патологии иммунных реакций и связанных с ними аутоиммунных болезнях. Дана характеристика современных иммуносупрессивных средств и подробно изложены рекомендации по иммуносупрессивной терапии при гематологических заболеваниях, коллагенозах, гастроэнтерологических, кожных, нервных и глазных болезнях. Рассмотрены осложнения при проведении иммуносупрессивной терапии, пути их профилактики и лечения. Освещены принципы применения иммуносупрессивных средств при трансплантации органов.

Для врачей различных специальностей.

В книге 49 рис., 67 табл., список литературы — 310 названий.

БИБЛИОТЕКА
ГОСУДАРСТВЕННОГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА

ADTI
AXB.-BESURS MARKAZI
INV № 7036

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Зав. редакцией *В. С. Залевский.* Редактор издательства *Т. С. Копылова.*
Художественный редактор *О. С. Шанецкий.* Переплет художника *Г. Л. Чижевского*
Технический редактор *Н. И. Людковская.* Корректор *Т. В. Полухина*

ИБ № 3537

Сдано в набор 21.09.83. Подписано к печати 23.11.83. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага тип. № 1. Гарнитура лит. Печать высокая. Усл. печ. л. 18,0. Усл. кр.-отт. 18,0. Уч-изд. л. 20,23. Тираж 13 000 экз. Заказ 1565. Цена 1 р. 70 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина» 103062 Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.

И 4106000000—161
039(01)—84 62—84

© VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1982
© Перевод на русский язык. Издательство «Медицина» 1984

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Нелиус Д. (Nelius D.) — медицинский советник, доктор медицинских наук, главный врач особого поликлинического отделения при Совете Министров, Берлин

Штоббе Г. (Stobbe H.) — профессор, доктор медицинских наук, руководитель гематологического отделения клиники внутренних болезней Шарите университета Гумбольдта, Берлин

Фаульхабер Г.-Д. (Faulhaber H.-D.) — медицинский советник, профессор, доктор медицинских наук, главный врач, первый заместитель директора клиники Центрального института по изучению регуляции сердечно-сосудистой системы Академии наук ГДР, Берлин

Кейтель В. (Keitel W.) — медицинский советник, профессор, доктор медицинских наук, заведующий ревматологическим отделением специализированной больницы Фогельзанг

Шмидт У. И. (Schmidt U. J.) — профессор, доктор медицинских наук; клиника внутренних болезней Шарите университета Гумбольдта, Берлин

Натуш Р. (Natusch R.) — доцент, доктор медицинских наук, главный врач терапевтической клиники Шарите университета Гумбольдта, Берлин

Шиммельпфенниг В. (Schimmelpfennig W.) — доцент, доктор медицинских наук, главный врач терапевтической клиники Шарите университета Гумбольдта, Берлин

Якобца Д. (Jakobza D.) — доктор медицинских наук, главный врач клиники кожных болезней Шарите университета Гумбольдта, Берлин

Шольц Д. (Scholz D.) — доцент, доктор медицинских наук, руководитель отделения экспериментальной трансплантации органов и центрального диспансера для больных с пересаженной почкой урологической клиники Шарите университета Гумбольдта, Берлин

Цшендерлейн Р. (Zschenderlein R.) — главный врач неврологической клиники Шарите университета Гумбольдта, Берлин

Рейтциг Р. (Reitzig R.) — старший ассистент Центрального онкологического института Академии наук ГДР, Берлин

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение. Д. Нелиус (D. Nelius) 17

2. Основные понятия иммунобиологии и иммуносупрессивной терапии. Г. Штоббе (H. Stobbe) (2.1—2.3), Г.-Д. Фаульхабер (H.-D. Faulhaber) (2.4—2.5) 19

2.1. Введение в основы иммунологии 19
2.2. Механизм иммунного ответа и синтез антител 27
2.3. Основы терапии 31
2.4. Иммуносупрессивные средства 36
2.4.1. Глюкокортикостероиды 36
2.4.2. Цитостатические препараты 37
2.4.3. Прочие вещества, обладающие иммуносупрессивным свойством 47
2.4.4. Серологическая иммуносупрессия 48
2.4.5. Немедикаментозные иммуносупрессивные мероприятия 49
2.5. Побочные действия иммуносупрессивных средств 49
2.5.1. Угнетение гемопоэза 50
2.5.2. Снижение сопротивляемости к инфекциям 50
2.5.3. Возможное тератогенное действие (тератогенность) . . 50
2.5.4. Провокация злокачественных опухолей (канцерогенность) 51
Список литературы 51

3. Клиническое применение иммуносупрессивных средств. Д. Нелиус (D. Nelius) 53
3.1. Показания к иммуносупрессивной химиотерапии с помощью цитостатических препаратов 59
3.2. Противопоказания к иммуносупрессивной терапии 63
3.3. Осложнения иммуносупрессивной терапии 64
3.4. Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии . . . 66
3.5. Динамическое наблюдение при иммуносупрессивной терапии 68
3.6. Комбинированное лечение 70
Список литературы 71

4. Иммуносупрессивная терапия при гематологических заболеваниях. Д. Нелиус (D. Nelius), Г. Штоббе (H. Stobbe) 72
4.1. Введение 72
4.2. Аутоиммунный гемолитический синдром 76
4.2.1. Аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми аутоантителами 78
4.2.2. Симптоматические аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми аутоантителами 87
4.3. Хроническая идиопатическая болезнь холодовой агглютинации 89
4.4. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 92
4.5. Синдром Эванса 98
4.6. Гиперглобулинемическая пурпура 99
4.7. Апластическая анемия (костномозговая недостаточность) . . 100
4.8. Анемия, связанная с дефицитом витамина B_{12} 102
4.9. Иммунные коагулопатии (ингибиторные коагулопатии) . . 102
Список литературы 104

5. Иммуносупрессивная терапия при ревматоидном артрите и коллагенозах. В. Кейтель (W. Keitel) 107
5.1. Введение 107
5.2. Ревматоидный артрит 108
5.3. Особые формы ревматоидного артрита и других подобных состояний 123

5.4. Системная красная волчанка 129
5.5. Прочие коллагенозы 137
5.6. Резюме и перспективы 139
Список литературы 140

6. Иммуносупрессивная терапия при хронических заболеваниях печени. В. Шиммельпфенниг (W. Schimmelpfennig) 143
6.1. Введение 143
6.2. Показания к иммуносупрессивной терапии 144
6.2.1. Хронический активный гепатит 146
6.2.2. Первичный билиарный цирроз печени 149
6.3. Противопоказания к иммуносупрессивной терапии . . . 150
6.4. Рекомендации по лечению 151
6.5. Результаты иммуносупрессивной терапии 153
Список литературы 158

7. Иммуносупрессивная терапия при желудочно-кишечных заболеваниях. У Шмидт (U. Schmidt), Р. Рейтциг (R. Reitzig) 160
7.1. Введение 160
7.2. Хронический гастрит и болезнь Бирмера 160
7.3. Целиакия (европейский спру) 163
7.4. Хронический панкреатит 165
7.5. Язвенный колит и болезнь Крона 166
7.6. Желудочно-кишечные проявления других аутоиммунных заболеваний 178
7.7. Заключение 179
Список литературы 179

8. Иммуносупрессивная терапия при гломерулонефрите. Д. Шольц (D. Scholz), Р. Натуш (R. Natusch) 182
8.1. Введение 182
8.2. Иммунопатогенез гломерулонефрита 182
8.3. Цель и возможные точки воздействия медикаментозной терапии 184
8.4. Значение гистологических данных при проведении иммуносупрессивной терапии 185
8.5. Показания к медикаментозному лечению 187
8.6. Рекомендации по лечению 192
Список литературы 194

9. Иммуносупрессивная терапия в клинике глазных болезней. Д. Нелиус (D. Nelius) 196
9.1. Введение 196
9.2. Болезнь Бехчета 196
9.3. Симпатическая офтальмия 197
9.4. Хронический эндогенный увеит 197
Список литературы 198

10. Иммуносупрессивная терапия при неврологических заболеваниях. Р. Цшендерлейн (R. Zschenderlein) 199
10.1. Введение 199
10.2. Myasthenia gravis 199
10.3. Рассеянный склероз 206
10.4. Идиопатический полирадикулоневрит (синдром Гийена — Барре) 213
Список литературы 215

11. Иммуносупрессивная терапия при кожных заболеваниях. Д. Якобца (D. Jacobza) 218
11.1. Введение 218
11.2. Показания к иммуносупрессивной терапии 219
11.3. Красная волчанка 219
11.3.1. Острая висцеральная (системная) красная волчанка 219

11.3.2. Подострая висцеральная красная волчанка . . . 220
11.3.3. Хронические локализованные формы красной волчанки 221
11.4. Дерматомиозит 221
11.5. Дерматозы, включаемые в группу «коллагенозов» . . . 222
11.5.1. Аллергический субсепсис Висслера 222
11.5.2. Синдром Шегрена 223
11.6. Overlapping-syndrome при прогрессирующей склеродермии 223
11.7. Дерматозы, составляющие группу пузырчаток обыкновенных 224
11.7.1. Пузырчатка обыкновенная 224
11.7.2. Пузырчатка вегетирующая 224
11.7.3. Пузырчатка листовидная (Cazenave) 225
11.7.4. Пузырчатка эритематозная 225
11.7.5. Парапемфигус (ложная пузырчатка) 225
11.8. Тяжелые формы псориаза 226
11.8.1. Псориаз артропатический 226
11.8.2. Псориаз генерализованный пустулезный Цумбуша 226
11.9. Прочие показания к иммуносупрессивной терапии . . . 226
11.9.1. Гангренозная пиодермия 226
11.9.2. Синдром Лефгрена 230
11.9.3. Синдром Лайелла 233
11.9.4. Герпетиформное импетиго Гебры 237
11.9.5. Экзема 238
11.9.6. Болезнь Рейтера 238
11.10. Осложнения и динамическое наблюдение при иммуносупрессивной терапии в дерматологии 238
Список литературы 239

12. Иммуносупрессивная терапия при редких заболеваниях. Д. Нелиус (D. Nelius) 242
12.1. Гранулематоз Вегенера 242
Список литературы 247
12.2. Аллергический васкулит 247
Список литературы 249
12.3. Саркоидоз 249
Список литературы 250
12.4. Эссенциальный гемосидероз легких 250
Список литературы 252
12.5. Заболевания щитовидной железы иммунной природы . . 252
Список литературы 253
12.6. Заболевания сердца иммунной природы 254
12.6.1. Идиопатический миокардит 254
Список литературы 255
12.6.2. Идиопатическая гипертрофия сердца 255
Список литературы 256
12.6.3. Гемолитический синдром после операции на сердце 257
Список литературы 258

13. Иммуносупрессивная терапия при трансплантации почек. Д. Шольц (D. Scholz), Р. Натуш (R. Natusch) 259
13.1. Введение 259
13.2. Принципы иммуносупрессивной терапии 260
13.2.1. Иммуносупрессивная базисная терапия 262
13.2.2. Альтернирующая терапия глюкокортикостероидами 263
13.2.3. К вопросу о минимальной потребности в глюкокортикостероидах 265
13.2.4. Диагноз и дифференциальный диагноз реакций отторжения 267
13.2.5. Иммуносупрессия при остром и хроническом кризах отторжения 267
13.2.6. Терапия с помощью антилимфоцитарного глобулина после трансплантации почек 270
13.3. Влияние трансфузий крови на результаты трансплантации 271

13.4. Развитие злокачественных новообразований при иммуносупрессивной терапии после трансплантации почек 273
13.5. Повторная трансплантация почки 273
13.6. Беременность после трансплантации почки 273
13.7. Тактика при развитии осложнений в процессе длительной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки . . 275
13.7.1. Иммуносупрессивная терапия при заболеваниях печени у лиц, перенесших трансплантацию почки 276
13.7.2. Комбинации лекарственных средств, заслуживающие особого внимания при иммуносупрессивной терапии азатиоприном и преднизолоном 278
13.8. Динамическое наблюдение за больными после трансплантации почки 281
13.9. Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки 284
Список литературы 284
14. Резюме и перспективы 287

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

«Руководство по иммуносупрессивной химиотерапии» под ред. Д. Нелиуса вышло вторым изданием спустя 5 лет после первого. В его подготовке приняли участие крупные специалисты ГДР в различных областях: внутренние болезни, ревматология, гематология, дерматология, онкология, неврология и урология. В руководстве на высоком уровне обобщены накопленные данные в области иммуносупрессивной химиотерапии. Читатели смогут познакомиться с общими предпосылками к обоснованию иммуносупрессии в клинике и ее методами как лекарственного происхождения, так и чисто физического — удаление иммунокомпетентной ткани, освобождение организма от продуктов иммунопатологического процесса (плазмосорбция и др.). Однако главное место в монографии принадлежит химиоиммуносупрессии, в первую очередь цитостатиками.

Несмотря на все более широкое применение цитостатиков при различных заболеваниях, обобщений подобного рода в литературе нет. Чаще публикуются сообщения или монографии, касающиеся отдельных болезней и даже отдельных сторон иммуносупрессивной терапии. Последнее и определяет большой интерес к монографии как к руководству, в котором обсуждены общие и частные проблемы иммуносупрессии. Не меньшую ценность для читателя имеют практическое значение материала, однотипность подачи информации в отношении показаний к иммуносупрессивной терапии, ее побочных действий, обобщения данных по эффективности, отдельных наблюдений и др.

В 1-й главе в сжатой форме представлены основные положения иммунобиологии и иммуносупрессивной терапии. Достоинством этой главы является то, что в ней в доступной форме представлены современное учение о механизмах иммунитета и синтезе антител и на этой основе — обоснование иммуносупрессии, ее принципов и опасностей. Можно не сомневаться, что даже сложные вопросы иммуногенеза будут понятны и тем, кто не занимается повседневно этими проблемами. Но не хотелось бы, чтобы у читателя сложилось уж очень упрощенное представление о роли аутоантител как причины аутоагрессии. Прежде всего необходимо отметить, что сам факт их обнаружения еще не означает болезни, так как небольшие количества аутоантител к самым разнообразным антигенам являются постоянной находкой, необходимой для транспорта антигенных компонентов в организме [Грабар П., 1975]. С другой стороны, существуют аутоиммунные (но не аутоагрессивные!) болезни, при которых аутоиммунные реакции играют ведущую патогенетическую роль, т. е. аутоантитела могут оказывать прямое цитотоксическое действие на органы или ткани или же опосредованно через комп-

лекс антиген — антитело. Применение термина аутоагрессия не оправдано еще и потому, что по существу основу всех аутоиммунных болезней составляет в первую очередь иммунодефицит (Т-клеток) с гиперактивностью В-системы. Клиницисты еще широко используют иммуносупрессивные средства с целью воздействия на последствия гипериммунных нарушений, но все больше стремятся к иммуностимуляции клеточного звена иммунитета или к иммуномодуляции нарушенного баланса Т- и В-лимфоцитов. Во всяком случае применение моноклональных антител показало, что для ряда аутоиммунных болезней характерны своеобразные изменения — дефицит активности Т-супрессоров, в частности, нарушение физиологического равновесия между субпопуляциями: Т-индукторами (T_4) и цитотоксическими супрессорами (T_8), а возможно, и субпопуляцией обратной связи. По крайней мере при ювенильном ревматоидном артрите обсуждается специфический характер иммунодефицитного состояния, характерного именно для этой болезни.

Следует отметить также, что в отличие от приводимой в руководстве классификации аутоиммунных болезней (табл. 7) более стройная схема предложена Хемфри и Уайтом (1972), согласно которой эти патологические состояния делятся на органоспецифические, органонеспецифические и заболевания, занимающие промежуточное место. К органоспецифическим аутоиммунным болезням относятся такие, при которых обнаруживаются антитела, специфичные к антигенам какого-либо органа («забарьерным» антигенам), например, тиреоглобулину. При органонеспецифических аутоиммунных заболеваниях аутоантитела реагируют с компонентами различных тканей организма (например, антинуклеарные). К первым относятся тиреоидит Хашимото, микседема и др., а ко вторым — системные заболевания (системная красная волчанка, дерматомиозит и др.). Между ними существует много промежуточных заболеваний (синдром Гудпасчера с антителами к базальным мембранам, первичный билиарный цирроз печени с антимитохондриальными антителами и др.).

Совершенно справедливо в монографии подчеркивается, что аутоиммунным заболеваниям свойственно сочетание отдельных синдромов — синдромы Эванса, Шмидта, а также сочетание болезни Верльгофа, ревматоидного артрита и бронхиальной астмы, тиреоидита Хашимото с различными аутоиммунными заболеваниями и т. д.

Безусловно, привлекает внимание врача глава о клиническом применении иммуносупрессивных средств, в которой изложены основные показания к их назначению и общие предпосылки, такие как неадекватность общепринятой терапии или ее непереносимость, опыт врача в проведении иммуносупрессивной терапии, состояние больного, взаимодействие с другими лекарствами (синергизм, антагонизм), хорошая документация проведения такого лечения, а также общие противопоказания, наи-

более характерные побочные эффекты и осложнения (табл. 13). Необходимо также акцентировать внимание читателя на рекомендациях принципов лечения (начало только в стационаре и продолжение при условии контакта поликлинического врача со специалистом), на методах контроля и кратности их применения.

К сожалению, ни в этой общей главе, ни в последующих специальных разделах не цитируются работы отечественных специалистов, хотя в нашей стране сложились школы гематологов, ревматологов, нефрологов, онкологов, специалистов в области трансплантологии, располагающих огромным, тщательно прослеженным и обобщенным материалом. Также вызывает сожаление, что приводимая литература не полностью отражает взгляды и тенденции в развитии науки восьмидесятых годов, а ограничивается предыдущим десятилетием, хотя наибольший прогресс в этой области характерен для конца 70-х — начала 80-х гг.

Авторы используют непривычную для советского читателя классификацию. Например, в 5-й главе представлены данные по ревматоидному артриту и коллагенозам, к которым справедливо отнесена диссеминированная красная волчанка. Далее этот вопрос снова обсуждается в 11-й главе, посвященной дерматологии, в которой почему-то обсуждаются дерматомиозит, синдромы Шегрена и Лефгена, а также болезнь Рейтера. Болезнь Бехчета отнесена к глазным болезням, хотя это типичное заболевание из группы васкулитов. Аллергический субсепсис Висслера — Фанкони оторван от ювенильного ревматоидного артрита и т. д. К 12-й главе отнесены такие якобы редкие заболевания, как саркоидоз, заболевания щитовидной железы иммунной природы, что в принципе противоречит изложенным ранее материалам о частом обнаружении тиреоидита Хашимото. Можно лишь выразить сожаление, что авторы не воспользовались при подготовке настоящего издания Международной классификацией болезней и причин смерти. Однако эти замечания не умаляют основной значимости работы, обобщающей важнейший вопрос современной медицины — химическую иммуносупрессию, ее достижения и трудности, что позволяет надеяться на успех руководства среди читателей.

Член-корр. АМН СССР В. А. Насонова

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Спустя 5 лет после выхода первого издания потребовалась переработка этого практического руководства. За последние 20 лет иммунология превратилась в самостоятельную быстро развивающуюся область науки, познания которой значительно расширились. Это относится и к терапии иммунных заболеваний, хотя изучение возможностей влияния на иммунные феномены находится еще в начальной стадии. Поэтому авторы попытались осветить в отдельных главах новые данные, имеющие практическое значение.

Прогноз аутоиммунных заболеваний подчас плохой. Применение глюкокортикостероидов улучшило его, однако при ряде заболеваний эффекта не наблюдается. Не все надежды оправдали и цитостатики, обладающие иммуносупрессивным свойством, с момента введения которых в клиническую практику прошло 20 лет. Дело в том, что нельзя точно предусмотреть побочные действия и осложнения, развивающиеся при применении этих препаратов. Первое время цитостатиками пытались лечить многие заболевания, чтобы избежать или ограничить использование глюкокортикостероидов. Однако за последние годы стало очевидным, что хотя в патогенезе ряда заболеваний играют роль иммунные феномены, принципиальных показаний для применения цитостатиков с целью подавления иммунологических реакций организма нет. Более того, от назначения их клиницисты стали часто воздерживаться. В то же время нужно отметить, что многие опасения, особенно в отношении канцерогенного эффекта, преувеличены. Прежде чем приступить к лечению цитостатиками, сопоставляют степень риска и необходимость их назначения, учитывают прогноз заболевания и опыт терапевта.

Поэтому во втором издании пересмотрены и уточнены показания к иммуносупрессивной терапии. Одни заболевания выведены из круга показаний, другие, напротив, включены. Это особенно касается нервно-мышечных, нервных и кожных болезней. Кроме того, в соответствии с названием руководства в нем разработаны основные принципы этого вида терапии. Благодаря четкому определению показаний и противопоказаний, рекомендациям, а также динамическому наблюдению и оценке иммуносупрессивного эффекта этот вид лечения сохраняет свое практическое значение.

Ввиду необходимости длительного курса лечения эта форма терапии должна стать компетенцией не только узких специалистов, но и врачей всех клинических направлений. Лечение, как и прежде, следует начинать в стационаре и квалифицированно продолжать в амбулаторных условиях. Основные положения излагаются поэтому независимо от специализации.

Повсеместно употребляется термин иммуносупрессивная, а не депрессивная терапия, хотя защитные реакции подавляются не полностью, но и до селективной иммуносупрессии еще далеко. Однако эта речевая неточность укоренилась, поэтому термин иммуносупрессивная терапия, употребляемый в международной литературе, будет применяться и дальше при изложении материала.

Авторы и на этот раз с благодарностью воспримут отзывы и конструктивные критические замечания для дальнейшего улучшения книги.

За помощь в переработке второго издания мы благодарим народное издательство Густав Фишер (Йена).

Дитер Нелиус

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГМ — антитела к гладкой мускулатуре
АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АлАТ — аланин-аминотрансфераза
АМА — антимитохондриальные антитела
АНА — антинуклеарные антитела
АНФ — антинуклеарный фактор
АсАТ — аспартат-аминотрансфераза
ДНХБ — динитрохлорбензол
ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ПБЦ — первичный билиарный цирроз печени
РСК — реакция связывания комплемента
РЭС — ретикулоэндотелиальная система
СКВ — системная красная волчанка
ХАГ — хронический агрессивный гепатит
ЭМГ — электромиограмма
в/в — внутривенно
в/м — внутримышечно
п/к — подкожно
HLA — human lymphocytic antigen
LE-клетки — клетки красной волчанки
n — число наблюдений

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

++ — положительный
+ — слабоположительный
(+) — сомнительноположительный
∅ — отрицательный

1. ВВЕДЕНИЕ

Первое сообщение о подавлении иммунитета посредством медикаментов появилось в 1949 г. S. C. Bukantz и сотр. продемонстрировали влияние иприта на синтез антител. В том же году R. A. Good и сотр. в эксперименте предотвратили развитие аутоиммунного энцефалита, применив большие дозы салицилатов. В последующие годы в качестве иммуносупрессантов применялись глюкокортикостероиды. В начале 50-х годов появлялись лишь единичные сообщения о применении цитостатиков для подавления иммунных реакций при ревматоидном артрите и псориазе, хроническом гломерулонефрите и системной красной волчанке.

Эра современной иммуносупрессивной терапии началась лишь 10 лет спустя. R. S. Schwartz и сотр. (1958), а также J. Sterzl и M. Holub (1958) показали, что меркаптопурин в эксперименте препятствует синтезу антител к сывороточным антигенам, а также отторжению кожного трансплантата. В это же время W. Dameshek и R. S. Schwartz сообщили об успешном лечении аутоиммунных заболеваний у людей, а именно о применении меркаптопурина при системной красной волчанке, при аутоиммунных гемолитических анемиях, а также в случаях, когда глюкокортикостероиды оказывались неэффективными. Метод получил быстрое распространение.

162639

Число препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, непрерывно возрастает. Одновременно увеличивается перечень показаний к иммуносупрессивной терапии. Однако убедительные результаты лечения удается получить далеко не всегда. Это в значительной мере объясняется тем, что, достигнув успеха в отдельных случаях, некоторые врачи стали лечить иммуносупрессантами такие заболевания, при которых аутоиммунные процессы не играют существенной патогенетической роли.

Аутоантитела удается обнаружить при большом числе процессов, протекающих в организме, в том числе при старении. У 68% обследуемых 75-летнего возраста находят антинуклеарный фактор, антимитохондриальные антитела, антитела к гладкой и поперечнополосатой мускулатуре, обкладочным клеткам желудка и клеткам коры надпочечников [1]. Однако диагностическое значение аутоантитела приобретают главным образом из-за их специфичности для ряда заболеваний. Так как роль аутоантител в патогенезе многих патологических состояний неясна, то обнаружение их еще не является показанием к терапии. Показания к иммуносупрессивной терапии с помощью цитостатических средств точно еще не определены.

ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА
AXB.-RESURS MARKAZI

В настоящее время известны следующие способы подавления иммунитета: применение специфических антигенов и антител, иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикостероидов, цитостатиков); антилимфоцитарная, антитимоцитарная сыворотка, рентгеновское облучение (общее или местное); удаление лимфоидной ткани (тимэктомия, лимфатический дренаж).

Предпочтение часто отдается медикаментозным иммуносупрессантам, иногда они применяются в комбинации с другими средствами. Так как глюкокортикостероидам посвящены многочисленные монографии, в данной работе будет рассматриваться иммуносупрессивная терапия прежде всего с помощью цитостатических препаратов.

При исследованиях не всегда применялись подходящие медикаменты в рациональных дозировках. Поиски их еще не закончены, мнения ученых различны. Правда, интенсивные клинические и экспериментальные исследования в течение 10 лет по использованию иммуносупрессантов все же позволили разработать перечень показаний и рациональный выбор медикаментов. Они, однако, показали, что и при этом виде терапии, как обычно при внедрении новых лечебных методов, достигаются не всегда желаемые результаты.

Критическое отношение встречают также новые сообщения о мутагенном и онкогенном действиях иммуносупрессантов и множество предположений о сущности иммунитета и этой формы терапии в особенности.

Реакция отторжения трансплантата и подавление защитных реакций при трансплантации с помощью иммуносупрессантов интенсивно исследовались прежде всего из-за их практической значимости. Только благодаря применению активных иммуносупрессивных медикаментов: меркаптопурина, азатиоприна, актиномицина С, циклофосфана — удалось добиться заметных результатов при трансплантации почек, и есть надежда осуществить успешную трансплантацию других органов, например, гомологического костного мозга.

Все возрастающее число больных, которым проводится иммуносупрессивная терапия по поводу трансплантации органов (в настоящее время почти исключительно почек) даже не в специальных центрах, оправдывает наше желание информировать широкий круг врачей об этом методе.

Список литературы

1. *Beregi E., Lengyel E., Biro J.* Autoantibodies in aged individuals. — Act. Gerontol., 1978, 8, 77.
2. *Bukantz S. C., Dammin G. J., Wilson K. S. et al.* Inhibitory effect of nitrogen mustard (bis beta-chloroethylamine) on lesions of experimental serum hypersensitivity. — Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1949, 72, 21.
3. *Dameshek W., Schwartz R. S.* Treatment of certain «auto-immune» diseases with antimetabolites, preliminary report. — Trans. Ass. Amer. Physicians. 1960, 73, 113.

2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ИММУНОБИОЛОГИИ И ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

2.1. ВВЕДЕНИЕ В ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

Предметом исследования иммунобиологии, или иммунологии, являются специфическая и неспецифическая защитные реакции организма на вещества, которые воспринимаются им как чужеродные. При изучении вопросов иммунопатологии, защиты против инфекций и резистентности стали известны не только врожденные и приобретенные дефекты специфических иммунных реакций, но и неспецифическая сопротивляемость. Разнообразные методы иммуносупрессивной терапии оказывают различное влияние на обе формы реактивности.

Вещества, которые способны вызвать **специфические иммунные реакции,** называются **антигенами.** Как правило, это чужеродные вещества живой и неживой природы: белки, липоиды и полисахариды, входящие в состав простейших бактерий, вирусов и грибов. К структурам, которые организм также может воспринимать как чужеродные, относятся сывороточные вещества, индивидуальные антигены, гистосовместимости, групповые эритроцитарные и органоспецифические антигены. Они воспринимаются организмом как чужие, если до момента наступления иммунологической зрелости не контактировали каким-либо образом с иммунокомпетентными клетками соответствующего индивидуума.

Неспецифические реакции защиты существуют у людей или животных независимо от того, был ли прежде контакт с антигеном (например, возбудителем болезни). Их можно рассматривать как сопутствующие проявления или последствия специфических иммунных реакций.

Невосприимчивость организма по отношению к чужеродным веществам, например возбудителям болезней, называется **иммунитетом.** Специфические и неспецифические механизмы защиты составляют понятие **резистентность** организма. Следовательно, задача иммунной реакции заключается в том, чтобы воспрепятствовать внедрению чужеродных веществ в организм и последовательно обеспечивать его генетически детерминированную индивидуальность. При этом организм обладает способностью защищать себя и от иммунных реакций, направленных против составных частей собственных клеток. Согласно **клонально-селекционной теории Бернета** (1959), иммунная система содержит преформированный набор лимфоцитарных клонов, имеющих антигеноспецифические рецепторы. Так, внедрившийся антиген селективно связывается с наиболее подходящими комплементарными лимфоцитарными рецепторами, активируя

исключительно этот специфический клон для соответствующего иммунного ответа. Следовательно, нормальная иммунная система не содержит таких лимфоцитарных клонов, рецепторы которых могут узнавать структуры собственного организма, т. к. самораспознающие клоны лимфоцитов были выведены селективно из иммунной системы на ранней точно не установленной фазе эмбрионального онтогенеза. Появление патологических лимфоцитов, реагирующих со структурами собственного организма, и образование истинных аутоантител F. M. Burnet связывает с соматической мутацией, а эти клоны клеток называет «запретными клонами».

В настоящее время известно, что формирование лимфоцитарного клона не заканчивается эмбриогенезом, а происходит и в зрелом организме. Толерантность по отношению к «своему» не для всех типов аутоантигенов можно объяснить элиминацией аутореактивных лимфоцитарных клонов [24]. Вероятно, аутоагрессивные лимфоциты присутствуют и в норме, выполняя важные задачи, но клеточные и гуморальные контрольные механизмы мешают им вызывать аутоагрессивные реакции.

Примечателен тот факт, что аутоагрессивные реакции часто наблюдаются при иммунодефицитных состояниях, обусловленных генетически или связанных с возрастными изменениями иммунитета. H. Wekerle (1979) предполагает, что иммунная недостаточность такого рода ведет к нарушению равновесия между аутоагрессивными клонами и комплементарными клетками-супрессорами. Действительно, W. O. Weigle (1971) сумел показать, что супрессорная активность при аутоагрессивных заболеваниях снижена. В таких случаях характерно развитие полисимптомности с поражением различных систем организма.

Аутоагрессивные лимфоцитарные клоны интактной иммунной системы обнаруживаются среди как B- [1], так и T-лимфоцитов [7]. Их активация в отношении аутоантигенов предотвращается, по-видимому, сывороточными факторами, а также лимфоцитами-супрессорами.

К факторам **неспецифической защиты** в первую очередь относится **фагоцитоз.** Это способность различных подвижных и неподвижных клеток к захватыванию и перевариванию посторонних частиц. Большая роль в неспецифической защите от эндогенных и экзогенных факторов принадлежит макрофагам, которые захватывают антигены и изменяют их таким образом, что возникающие продукты стимулируют специфические иммунные реакции иммунокомпетентных клеток. Макрофаги играют значительную роль в первичной продукции антител. Иммуносупрессивная терапия уже на этой начальной стадии, которую нельзя отнести к собственно иммунным реакциям, особенно эффективна.

К факторам неспецифической защиты относятся также **местные воспалительные реакции,** которые протекают с активацией протеаз и освобождением пептидов, обусловливают хемотаксис

лейкоцитов и повышение проницаемости сосудистой стенки вследствие освобождения гистамина и гистаминоподобных веществ. При такого рода процессах освобождаются опсонирующие и бактерицидные вещества.

Наряду с этими феноменами, связанными преимущественно с определенными клетками, можно назвать и **гуморальные факторы** неспецифической защиты. Так, **интерферон** (белок, продуцируемый клетками организма, молекулярная масса 25 000—30 000) благодаря своим ярко выраженным свойствам влиять на обмен веществ тормозит развитие различных агентов, особенно микроорганизмов и их составных частей, в том числе синтетических нуклеотидов, обусловливающих в свою очередь его образование и накопление. **Пропердин,** который имеется в плазме даже здоровых людей, в присутствии комплемента и ионов магния способен уничтожать различные бактерии и вирусы, хотя механизм его действия во многом остается неясным.

Система комплемента, участвующая вместе с антителами в защите организма от инфекции, состоит из белков, которые отчасти обладают ферментативными свойствами. Цепь реакций начинается с реакции антиген — антитело, причем первый этап заключается в присоединении компонента С1 к антителу. Последующие компоненты (до С3) стимулируют фагоцитоз. С присоединением С5 начинается разрушение чужеродных клеток. Механизм действия различных комплементарных факторов при развитии воспалительного процесса в настоящее время в основном известен. Значение системы комплемента при иммунитете замедленного типа интерпретируется по-разному. Не исключено, что к факторам неспецифической защиты относится **С-реактивный белок** (бета-глобулин), появляющийся в плазме крови при различных воспалительных процессах, хотя происхождение и специфические функции его еще не известны.

Приобретенный, или специфический, иммунитет вырабатывается в течение жизни в результате взаимодействия организма с определенными антигенами благодаря высокодифференцированному иммунному аппарату, специфическому (только на определенный антиген) иммунному ответу. За распознавание и выведение антигенов ответственны 2 различных вида специфических иммунных реакций: клеточный (связанный с тимусзависимыми клетками, обеспечиваемый Т-лимфоцитами) и **гуморальный иммунитет** (тимуснезависимый, обеспечиваемый В-лимфоцитами). В настоящее время обнаруживают все больше сторон взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в синтезе антител.

На рис. 1 представлено, что клетки крови возникают из полипотентной стволовой клетки, которая находится преимущественно в костном мозге и в незначительном количестве может обнаруживаться в периферической крови. В лимфоцитарной популяции иммунной системы различают Т-клетки, приобретающие иммунокомпетентность в тимусе, и В-лимфоциты, которые у птиц имеют отношение к сумке Фабрициуса, находящейся в

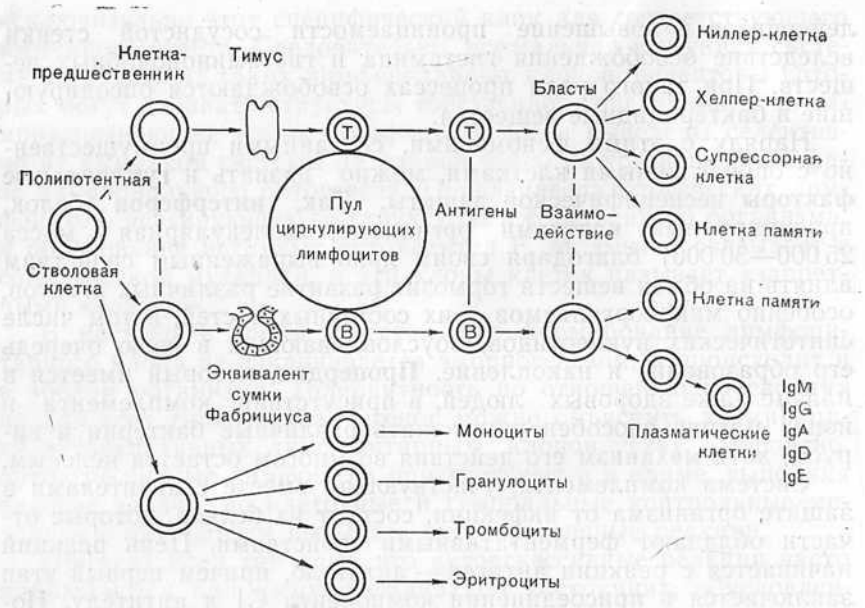


Рис. 1. Различные клеточные компоненты иммунной системы в упрощенной форме.

области клоаки, а в человеческом организме ее эквивалентом является кишечник. После контакта с антигеном циркулирующие Т-лимфоциты дифференцируются в различные субпопуляции: киллер-клетки, выполняющие защитную функцию хелпер-клетки, супрессорные клетки, которые регулируют иммунные реакции, а также клетки памяти. В-клетки периферического лимфоцитарного пула дифференцируются после контакта с антигеном в клетки памяти и в зрелые плазматические клетки, которые продуцируют 5 известных и представленных на рисунке классов иммуноглобулинов. Регулирующие механизмы, которые влияют на пролиферацию клеток вплоть до появления антигеноспецифических Т- или В-лимфоцитов в периферической крови, известны мало. Также до сих пор нет четких сведений о том, представляют ли собой 4 указанные субпопуляции человеческих Т-лимфоцитов 4 различные клеточные фракции или после контакта с антигеном появляется эффекторная клетка, выполняющая перечисленные функции [13].

При первом контакте с антигеном возникает клеточная или гуморальная иммунная реакция, которая обозначается как **первичная реакция.** Какая из этих иммунных реакций будет преобладать в защите, всякий раз определяется специфичностью антигена, выраженностью его свойств и способом введения в организм.

При повторном контакте с организмом антиген уже воздействует на специфически подготовленные иммунные клетки или

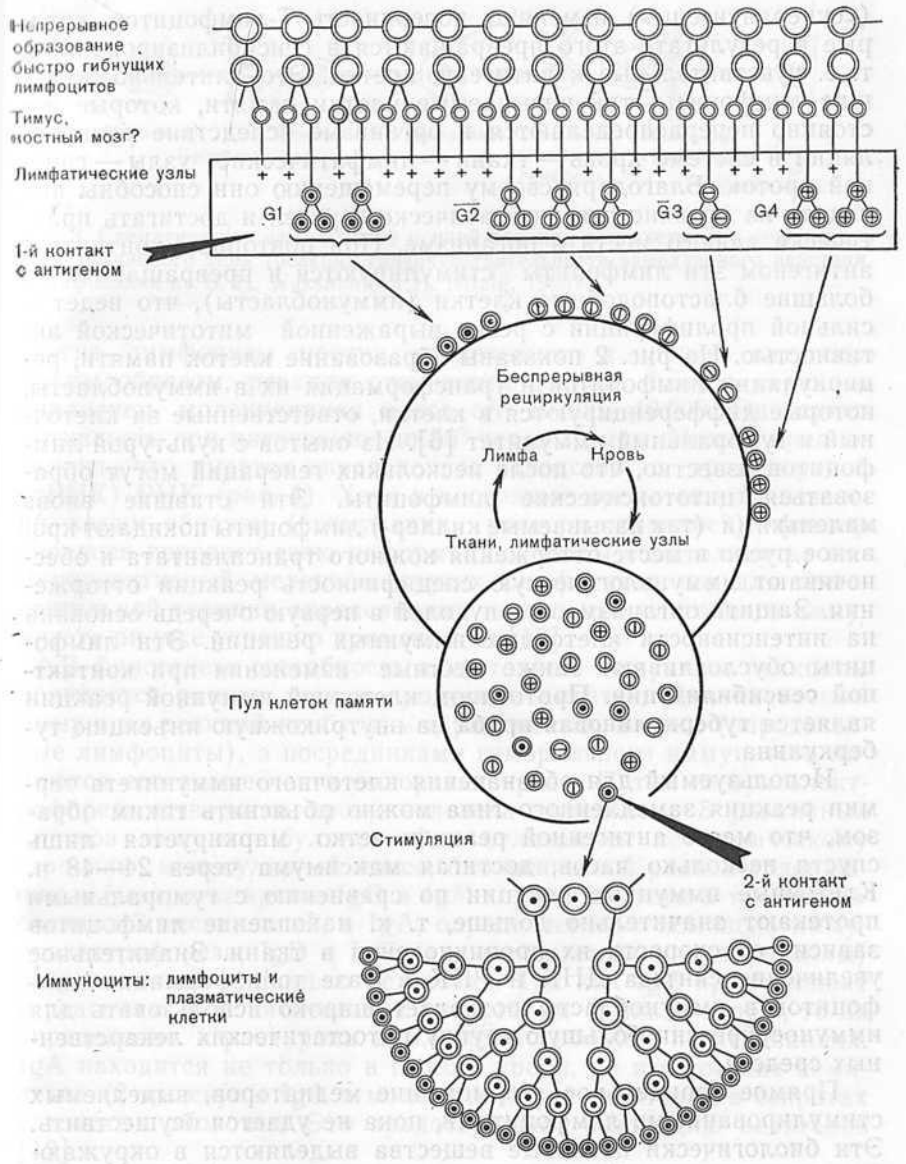


Рис. 2. Схематическое изображение превращения лимфоцитов после 1-го и 2-го контакта с антигеном.

антитела, поэтому вторичная реакция характеризуется более быстрым и интенсивным иммунным ответом.

Клеточные иммунные реакции еще не изучены во всех деталях, но в настоящее время существует следующее представление: поглощенные и модифицированные макрофагами антигены

(«суперантигены») изменяют поверхность Т-лимфоцитов, которые в результате этого превращаются в сенсибилизированные, т. е. чувствительные к антигену, клетки. Это длительно живущие лимфоциты, так называемые клетки памяти, которые постоянно перераспределяются в организме вследствие рециркуляции в системе кровь — ткани — лимфатические узлы — грудной проток. Благодаря своему перемещению они способны выходить из кровяного и лимфатического русел и достигать практически любого места в организме. При повторном контакте с антигеном эти лимфоциты стимулируются и превращаются в большие бластоподобные клетки (иммунобласты), что ведет к сильной пролиферации с резко выраженной митотической активностью. На рис. 2 показаны образование клеток памяти, рециркуляция лимфоцитов и трансформация их в иммунобласты, которые дифференцируются в клетки, ответственные за клеточный и гуморальный иммунитет [6]. Из опытов с культурой лимфоцитов известно, что после нескольких генераций могут образоваться цитотоксические лимфоциты. Эти ставшие вновь маленькими (так называемые киллер-) лимфоциты покидают кровяное русло в месте отторжения кожного трансплантата и обеспечивают иммунологическую специфичность реакции отторжения. Защита организма от опухолей в первую очередь основана на интенсивности клеточных иммунных реакций. Эти лимфоциты обусловливают также местные изменения при **контактной сенсибилизации.** Прототипом клеточной иммунной реакции является **туберкулиновая проба** на внутрикожную инъекцию туберкулина.

Используемый для обозначения клеточного иммунитета термин реакция замедленного типа можно объяснить таким образом, что место антигенной реакции четко маркируется лишь спустя несколько часов, достигая максимума через 24—48 ч. Клеточные иммунные реакции по сравнению с гуморальными протекают значительно дольше, т. к. накопление лимфоцитов зависит от скорости их проникновения в ткани. Значительное увеличение синтеза ДНК и РНК в фазе трансформации лимфоцитов в иммунобласты позволяет широко использовать для иммуносупрессии большую группу цитостатических лекарственных средств.

Прямое (прицельное) торможение медиаторов, выделяемых стимулированными лимфоцитами, пока не удается осуществить. Эти биологически активные вещества выделяются в окружающие ткани и способствуют участию других клеток в иммунной реакции по типу «клеточной кооперации». Известными медиаторами являются фактор ингибиции миграции макрофагов (ФИММ), который задерживает мигрирующие лимфоциты, а также фактор переноса. Фактор переноса in vitro может стимулировать несенсибилизированные лимфоциты к трансформации именно на тот антиген, к которому был сенсибилизирован донор фактора переноса. In vivo таким путем мобилизуются и

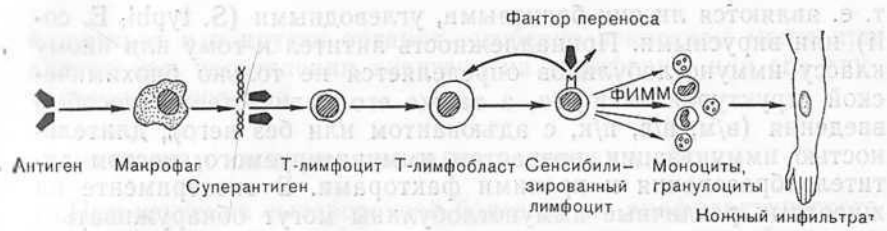


Рис. 3. Схематическое изображение цепной реакции при клеточном иммунитете туберкулинового типа (реакция гиперчувствительности замедленного действия, модификация по B. H. Waksmann и H. Hitzig, 1965).

другие лимфоциты против вовлеченного в процесс антигена. Таким образом, реакция становится цепной. Фактор переноса диализуем, молекулярная масса его 10 000—40 000. Он теряет активность при нагревании до 56° через 30 мин. Можно предположить, что имеется определенное сходство с транспортной (тРНК) РНК (рис. 3). Хотя в настоящее время еще не известно, каким образом (стимуляция, растормаживание?) фактор переноса передает свою информацию, чтобы «подтолкнуть» иммунореактивный механизм других лимфоцитов, но для заместительной терапии определенных нарушений клеточного иммунитета он уже успешно применяется [10].

В филогенезе способность к клеточным иммунным реакциям появляется раньше, чем к продукции антител. Для клеточных иммунных реакций необходимы, разумеется, клетки (определенные лимфоциты), а посредниками гуморального иммунитета являются составные части сыворотки крови. Путем иммуноэлектрофореза сыворотки крови человека определено 5 различных классов иммуноглобулинов. Они отличаются по химическому строению, молекулярной массе, биологической роли и содержанию в сыворотке крови, IgG и IgM хорошо изучены в течение последних 3 десятилетий, а IgA, определяемые с помощью иммуноэлектрофореза, IgD и IgE (так называемые микропротеины) открыты лишь несколько лет назад. Так как IgE принадлежат к реагинам, т. е. антителам к аллергенам (пыльца и пр.), то их определение играет роль в аллергологических исследованиях. IgA находятся не только в плазме крови, но и в составе комплекса (2 молекулы IgA и молекула белка-носителя) в секретах слизистых оболочек. Это предотвращает резорбцию антигенов [17].

По способу реагирования с антигенами антитела делят на преципитины, агглютинины, лизины и опсонины.

Антитела, образующиеся при инфекционных заболеваниях, при электрофоретическом исследовании следуют вместе с гамма-глобулинами. К какому классу иммуноглобулинов они будут относиться (IgG, IgA или IgM), зависит от определенных особенностей антигенов, стимулирующих образование антител,

т. е. являются ли они белковыми, углеводными (S. typhi, E. coli) или вирусными. Принадлежность антител к тому или иному классу иммуноглобулинов определяется не только биохимической структурой антигена, а также его количеством, способом введения (в/м, в/в, п/к, с адъювантом или без него), длительностью иммунизации, возрастом иммунизируемого, местом антителообразования и прочими факторами. В эксперименте на животных различные иммуноглобулины могут обнаруживаться одновременно или последовательно после введения одного и того же антигена, но при различных способах провокации. При этом, как правило, IgM определяются и исчезают раньше, а IgG возникают позднее и являются показателем длительно сохраняющегося иммунитета [19]. Эта способность рассматривается как особое достижение в истории развития живой материи, которое обеспечивает организму важное преимущество при естественном отборе.

Строгой клеточной специализации в отношении выработки антител не существует, хотя IgM преимущественно образуются в лимфоцитах, а IgG и IgA — в плазматических клетках [16].

При электрофоретическом исследовании отдельных клеток, которые посредством техники бляшкообразования по Jerne расцениваются как антителообразующие, выяснилось, что степень развития так называемого грубого эндоплазматического ретикулума оказывается наименьшей в лимфоцитоподобных клетках с нерегулярными двойными пластинками и наибольшей в типичных плазматических клетках с ярко выраженной эргастоплазмой.

F. M. Burnet и сотр. (1968) изучали продукцию отдельными клетками антител к Н-антигенам сальмонелл и установили, что в течение первых 5 дней появляются только 19S-антитела (соответствуют IgM), с 6—9-го дня отдельные клетки образуют оба вида антител, т. е. 19S и 7S (соответствуют IgG и IgA). Очевидно, некоторые клетки продуцируют только 19S-, другие — только 7S-антитела. Но те же самые клетки могут последовательно, а в переходной фазе одновременно вырабатывать оба вида иммуноглобулинов. В связи с этим возникает вопрос о возможности перехода лимфоцитов в плазматические клетки, что предполагают в настоящее время многие исследователи. Доказательства такого превращения получают различными путями. Однако еще не выяснено, происходит ли оно всегда путем бластной трансформации лимфоцитов с образованием плазмобластов и проплазмоцитов или лимфоциты и лимфоидные клетки непосредственно превращаются в плазматические клетки.

Морфологическим эквивалентом гуморальной иммунной реакции является выраженная плазмоклеточная пролиферация, которая особенно хорошо изучена в лимфатических узлах и селезенке. Увеличение числа плазматических клеток может на-

блюдаться и в других органах, особенно в костном мозге при длительном поступлении антигена на периферию или его внутривенном введении.

2.2. МЕХАНИЗМ ИММУННОГО ОТВЕТА И СИНТЕЗ АНТИТЕЛ

При изучении сывороточной болезни и анафилактического шока обнаружилось, что иммунные реакции могут быть не только филакогенными, но и патогенными. Таким образом, специфические иммунные реакции не всегда выполняют защитные функции. Разрушающее действие антител можно наблюдать на примере реакции антиген — антитело при гемолитической болезни новорожденных или при гемолитических трансфузионных реакциях, причем при этих иммунных процессах образуются антитела к чужеродным гетеро- или изоантигенам. В течение жизни в организме могут развиться **специфические иммунные реакции против собственных структур** (клеток, их частей, продуктов и т. д.). Тезис Пауля Эрлиха, высказанный им на заре иммунологии «horror autotoxicus» — о том, что организм не может вырабатывать антитела к собственным структурным элементам, пересмотрен. Иммунная система организма в норме обеспечивает постоянное функционирование врожденной иммунологической толерантности. Нарушение функции защиты организма приводит к тому, что специфическая иммунная реакция направляется против собственных тканей, клеток, их составных частей или продуктов жизнедеятельности. То, что антитела к собственным структурам организма, т. е. **аутоантитела,** могут вызвать тяжелые заболевания организма, было впервые доказано с помощью антиглобулиновой пробы при определенных гемолитических анемиях. Впоследствии при многих заболеваниях обнаруживали подобный механизм, который обозначен как **аутоагрессия.** Аутоагрессивные реакции возникают вследствие патологических взаимных влияний иммунной системы и тканей организма. Они могут быть обусловлены дефектами как иммунной системы, так и тканей [23].

Функциональную классификацию аутоагрессивных заболеваний можно разработать на основании клинической картины или сочетания симптомов при манифестации болезни, причем нужно различать органоспецифические и генерализованные органонеспецифические болезни. Так, при определенных условиях в зависимости от распространения вирусных и химических детерминант в организме могут быть спровоцированы органоспецифические или генерализованные аутоагрессивные заболевания.

Критерии аутоиммунных заболеваний по E. Witebsky (1962):
— прямое обнаружение циркулирующих антител, которые реагируют с антигенами при температуре тела, или выявление аллергии замедленного типа
— идентификация специфического аутоантигена

Таблица 1. **Развитие аутосенсибилизации** (модификация по A. Beckert, 1971)

Факторы	Виды антигенов		Клинические примеры
	реагирующий	сенсибилизирующий	
1. Неизменные аутоантигены	Тиреоглобулин	Тиреоглобулин, измененный вследствие генетических особенностей	Тиреоидит Хашимото
	Пигмент радужной оболочки	Радужная оболочка и инфекция	Симпатическая офтальмия
	Миелин	Мозг и инфекция	Рассеянный склероз
	Белок хрусталика	Дегенерированный белок хрусталика	Факоанафилактический эндофтальмит
2. Денатурированные аутоантигены	Антигены эритроцитов, клеточных ядер и цитоплазмы	α-Метилдофа, эритроцитарные и вирусные антигены, гидралазин, прокаинамид, аутоантигены	Гемолитические анемии, гемолитический синдром при вирусных инфекциях, синдром красной волчанки
	Аутоантигены нервной системы и соединительной ткани	Опухолевые антигены	Паранеопластический синдром (нейромиопатии, дерматомиозит и др.)
	Мышца сердца	Белок из некротизированных участков сердечной мышцы после инфаркта или операций	Синдром Дресслера
3. Перекрестно реагирующие чужеродные антигены	Антигены ядер и цитоплазмы	Нуклеиновые кислоты вирусов медленно текущих инфекций	Системная красная волчанка
	Печеночные антигены	Печень и вирус гепатита	Хронический гепатит
	Аутогенные антигены эндомиокарда	А-стрептококковые антигены	Ревматизм
4. Поражения антителообразующих органов	Различные аутоантигены	Все вышеперечисленные аутоантигены	Опухолевые или пролиферативные процессы в лимфоидной ткани или тимусе, иммуногемопатии, Myastenia gravis, агаммаглобулинемия

Таблица 2. **Нарушения иммунологической толерантности к собственным клеткам тела**

Механизмы	Конкретизация	Примеры
1. Нарушение анатомического барьера	Воздействие секвестрированного антигена (контакта с иммунокомпетентными клетками ранее не было)	Тиреоидит Хашимото, симпатическая офтальмия, демиелинизирующий энцефаломиелит
2. Изменение природы антигена	Под влиянием вирусов, бактерий, химических веществ, ферментов	Хронический гепатит, системная красная волчанка
3. Растормаживание (или депрессия) иммунокомпетентных клеток 4. Мутация иммунокомпетентных клеток	Иммунокомпетентные клетки становятся нетолерантными и к аутоантигенам	Системная красная волчанка, аллергический васкулит, узелковый периартериит
5. Развитие моно- и поликлональных гипергаммаглобулинемий	Прямое воздействие моноклонального Ig на клетки крови	Приобретенная гемолитическая анемия
	Сенсибилизация нормальных иммунокомпетентных клеток в результате косвенного влияния моно- или поликлональных Ig с продукцией специфических аутоантител к этому «параглобулину»	Приобретенная гемолитическая анемия
6. Временной фактор	Угасание иммунотолерантности при отсутствии повторной сенсибилизации	

— обнаружение антител к этому антигену в экспериментах на животных
— развитие однотипных изменений соответствующих тканей у активно иммунизированных животных
— возможность пассивного переноса заболевания от активно иммунизированных животных здоровым особям посредством введения сыворотки, содержащей антитела, или иммунокомпетентных лимфоцитов.

С нарушением саморегуляции гомеостатического механизма утрачивается контроль за иммунокомпетентными клетками. Потерей иммунной толерантности объясняется высокая частота развития аутоиммунных заболеваний, например, при дисфункции или опухолях вилочковой железы, сопровождающихся появлением «запретных клонов». Развитие механизма аутоагрессии могут вызывать также субстраты самого организма, кото-

рые поздно контактируют с иммунокомпетентными клетками. Освобождение аутоантигенов, например тиреоглобулина, хрусталика глаза или спермы, возможно только при определенных условиях, т. к. в норме они анатомически изолированы от иммунной системы (табл. 2). Прорыв анатомического барьера с последующей сенсибилизацией (иммунологически обусловленный орхит, эпидидимит, азооспермия) может наступить при воспалениях, например, орхите при эпидемическом паротите. То же самое можно сказать, если потенциальные антигены уже имелись в эмбриональном периоде (например, тиреоглобулин), но в норме они изолированы таким образом, что только деструкция щитовидной железы может привести к сенсибилизации. Это уже означает аутоагрессию, результатом которой является развитие аутоиммунных заболеваний: тиреоидит Хашимото, подострый тиреоидит Кервена или первичная микседема.

Перекрестную иммунную реакцию могут вызвать чужеродные антигены, имеющие родственные детерминанты с аутоантигенами. Это явление обсуждается как один из этиологических факторов аутоиммунных реакций. Ярким примером служит ревматизм, при котором циркулирующие антитела реагируют как с детерминантами собственного миокарда, так и с антигенами патогенных стрептококков группы А [27]. Индукция аутоантител, по-видимому, основывается на различной дискриминационной способности Т- и В-лимфоцитов. На поверхности Т-лимфоцитов как чужие воспринимаются микробные антигены. Активированные Т-лимфоциты-хелперы возбуждают к продукции антител, очевидно, те В-лимфоцитарные клоны, которые образуют антитела, активные и в отношении миокарда [24].

Другая возможность — это изменение аутоантигенов под влиянием физических (тепло), химических (медикаменты) или биологических (микроорганизмы, особенно вирусы) факторов.

В отношении аутоагрессии, обусловленной аутоантигенами, возникшими под влиянием вирусов и лекарственных препаратов, в последние годы получены очень интересные данные. Так, в иммунной системе мышей, инфицированных вирусами, образуются эффекторы Т-лимфоцитов, которые могут разрушать клетки-мишени, причем только такие, которые содержат антигены вируса и соответствующие трансплантационные антигены инфицированного штамма мышей [28]. Подобным образом могут развиваться аутоагрессивные заболевания. Так, персистирующие вирусные заболевания могут вести к экспрессии вирусных антигенов на поверхности клеток и тем самым вызывать Т-клеточную реакцию против этих и собственных клеточных антигенов, в результате чего повреждаются ткани.

Знания этого процесса важны для понимания течения гепатита. В настоящее время предполагается, что к разрушению печеночных клеток ведут прежде всего иммунные реакции, а не сам вирус (это касается также $HbsAg$-отрицательных гепатитов). По-видимому при аутоиммунных заболеваниях печени то-

лерантность к специфическим печеночным аутоантигенам нарушается, и организм не в состоянии подавлять иммунные реакции, направленные против этих антигенов. До сих пор не известно, чем вызвана эта потеря толерантности и почему вредные цитотоксические реакции не могут контролироваться организмом [2].

При так называемых гаптениндуцированных формах на переднем плане стоят аутоиммунные реакции, спровоцированные лекарственными препаратами. В этом случае медикамент, как правило, входит в контакт с белком на поверхности клетки, и образуется ковалентное соединение [20].

2.3. ОСНОВЫ ТЕРАПИИ

Чем глубже становятся наши знания об аутоиммунных заболеваниях, тем критичнее мы относимся к тому, какие патологические состояния включать в эту группу. Постоянно улучшаются технические возможности для трансплантации органов, более успешной становится терапия цитостатическими препаратами миело- и иммунопролиферативных заболеваний, а также злокачественных опухолей. Необходима дальнейшая разработка принципов лечения, направленного на подавление нежелательных гуморальных и клеточных иммунных реакций и связанного с ними неспецифического защитного механизма организма.

Приобретенная иммунная толерантность должна сформироваться ко времени окончания иммунологического созревания. В то же время в экспериментах на животных апробированы другие возможные варианты эффекта «организм иммунотолерантен», который удалось получить путем аппликаций очень больших («high-dosis-tolerance», «Overloading-Paralyse») и очень маленьких («low-dosis-tolerance») количеств антигена.

В сущности все мероприятия, которые ведут к явному уменьшению содержания лимфоцитов в крови, лимфоидной и прочих тканях, снижают иммунитет. Для этого используют ионизирующее локальное, тотальное или экстракорпоральное облучение крови путем шунтирования, применяемого в последнее время.

Проводимый в эксперименте дренаж грудного протока у человека реализовать трудно. Метод элиминации лимфоцитов при помощи сепараторов клеток крови, предлагаемых многими фирмами, с последующим обратным переливанием «очищенной» крови тоже пока остается в стадии эксперимента.

Препараты, применяемые для иммуносупрессивной терапии, не оказывают избирательного действия на иммунокомпетентную клеточную систему. Правда, исключением является антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) — фракция сыворотки, получаемая из крови иммунизированных человеческими лимфоцитами животных (лошадей, овец, собак), специфически направленная против В- и Т-лимфоцитов крови, лимфы и тканей, даже в ме-

стах их действия. Предполагаемый механизм действия АЛГ:
— растворение клеток;
— опсонизация, благодаря чему клетки легко фагоцитируются;
— «стерильная активация», т. е. лимфоциты под влиянием АЛГ трансформируются в иммунобласты (как это можно наблюдать в культурах лимфоцитов) и уже не могут стимулироваться другими специфическими антигенами;
— маскировка клеточных рецепторов лимфоцитов, препятствующая возникновению специфической иммунной реакции против других антигенов;
— торможение комплементарной и воспалительной реакций, что объясняет быстроту действия АЛГ при кризах отторжения при трансплантации органов.

Практическое значение этой формы терапии состоит в том, что для достижения иммуносупрессии не требуется уменьшения всего лимфоцитарного пула организма. При оседании гетерологичных антител на лимфоцитарных мембранах нарушается функция лимфоцитов: они утрачивают способность вызывать иммунные реакции.

В настоящее время в эксперименте апробируется аутоиммунизация аутологичной лимфатической тканью, чужеродным белком с адъювантом Фрейнда. С помощью этого метода удалось вызвать выраженную лимфоцитопению у собак, однако при трансплантации почек он не эффективнее АЛГ.

Кроме специфического целенаправленно действующего АЛГ, применяют препараты, дающие неспецифический иммуносупрессивный эффект, которые относятся к различным классам веществ. Они вызывают более или менее выраженное торможение или блокирование пролиферации иммунокомпетентных клеток, влияя на синтез РНК и ДНК.

Точки воздействия различных иммуносупрессивных средств в цепи иммунного ответа представлены на рис. 4.

На иммунный ответ I фазы (транспорт антигена и его захват клетками системы макрофагов) влияют глюкокортикостероиды, которые замедляют продвижение и снижают активность моноцитов и гранулоцитов и ухудшают фагоцитоз, а также Phenylbutazonium (бутадион). Предварительное лечение цитостатическими веществами ведет, кроме того, к уменьшению количества макрофагов. Во II и III фазах антиген поглощается иммунными клетками, а лимфоциты, находившиеся в состоянии покоя, активируются к иммунологическому ответу и превращаются в иммунобласты. Торможение иммунной реакции достигается с помощью глюкокортикостероидов, эффективны и мероприятия, способствующие сокращению количества лимфоцитов (АЛГ, экстракорпоральное облучение крови и т. д.).

В IV фазе иммунного ответа цитостатические препараты и облучение всего тела блокируют пролиферацию, что ведет к нарушению образования эффекторных клеток (плазматических и лимфоцитов), ответственных за иммунитет немедленного и

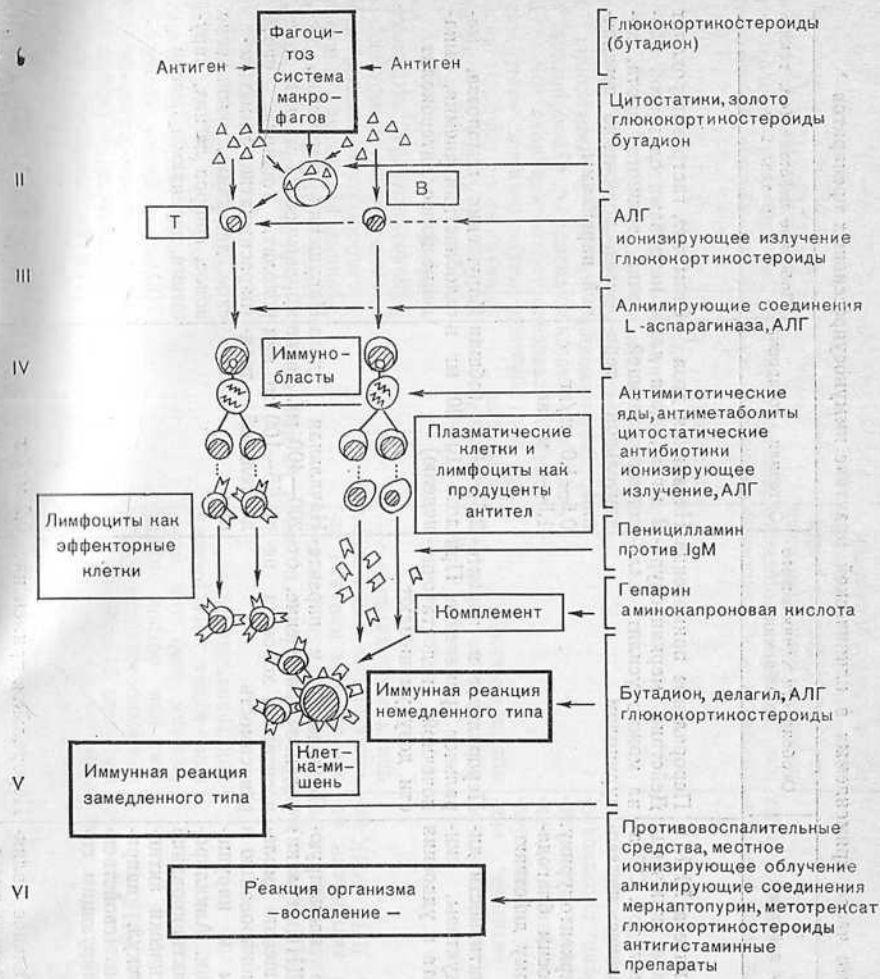


Рис. 4. Иммуносупрессивные средства и точки их воздействия. Т—Т-лимфоцит, В—В-лимфоцит, I—VI — фазы иммунного ответа.

замедленного типов. Эта фаза характеризуется наличием циркулирующих антител и цитотоксических лимфоцитов (фаза иммунитета). Торможения активности цитотоксических лимфоцитов можно достигнуть при помощи АЛГ, глюкокортикостероидов и в меньшей степени цитостатиков. IgM деполимеризуется под влиянием пеницилламина. В V фазе происходит реакция антиген — антитело. На нее можно повлиять бутадионом, возможно глюкокортикостероидами, а также АЛГ. Симптоматика собственно иммунных реакций, свойственных VI фазе иммунного ответа, уменьшается под влиянием глюкокортикостероидов

Таблица 3. **Характеристика наиболее часто применяемых в клинической практике иммуносупрессивных препаратов**

Препарат	Механизм действия	Особенности клинического применения	Суточная дозировка	Побочное действие (см. также раздел 2.5)
1. Антиметаболиты				
1.1. Антагонисты пурина Меркаптопурин (Mercaleukin, Purinethol) Азатиоприн (Imuran, Imurel)	Торможение синтеза РНК и ДНК вследствие включения в обмен нуклеотидов. Образование «nonsense»-messenger-РНК Подобен 6-меркаптопурину, хорошо переносим благодаря замедленному действию	Пероральное применение. Действие меркаптопурина можно усилить аллопуринолом	Начальная доза 2 мг/кг, доза для поддерживающей длительной терапии 0,5—1,0 мг/кг 1,5—4 мг/кг	Стоматит, гастроэнтероколит с некрозами слизистой оболочки, тошнота, рвота, холестаз, поражение печеночной паренхимы
1.2. Антагонисты фолиевой кислоты Метотрексат (Amethopterin)	Торможение активности дигидрофолатредуктазы, синтеза тимидилата и удвоения ДНК	Пероральное и парентеральное применение. При почечной недостаточности дозу уменьшают	2,5—5,0 мг (общая доза 10—20 мг в неделю)	Нарушения гемопоэза, мегалобластная анемия, выпадение волос, энтероколит
2. Алкилирующие соединения				
2.1. Циклофосфан (Cyclophosphamidum, Endoxan, Cytostasan, Ifosfamid)	Присоединение алкилирующих групп к ДНК (гуанин) ведет к разрушению молекулы или к блокированию и таким образом к нарушению репликации. Алкилирование и инактивирование других биологически активных макромолекул, например ферментов (свойственно всем алкилирующим соединениям)	Пероральное и парентеральное применение, относительно хорошая переносимость	Начальная доза 200—400 мг, далее по 75—100 мг при длительной терапии	Нарушения гемопоэза, геморрагический цистит, энтероколит, тошнота, рвота (парасимпатико-миметическое действие), выпадение волос, фиброз легких, нарушения паренхимы печени
2.2. Хлорбутин (Leukeran)	Более избирательное влияние на лимфоидную ткань	Пероральное применение	0,2 мг/кг	
3. Антибиотики Актиномицин D (санамицин)	Комплексное соединение с удвоением спирали ДНК; торможение зависящего от ДНК синтеза РНК	Парентеральное применение, но только кратковременно в качестве иммуносупрессивного средства при остром кризе болезни или для лечения криза отторжения при трансплантации	0,005—0,02 мг/кг	Стоматит, желудочно-кишечные расстройства, кардиотоксичность (недостаточность кровообращения, нарушения ритма сердца), изменения гемопоэза, некрозы слизистых оболочек, акне, меланодермия
4. Алкалоиды Винкристин	Блокирование митоза в метафазе, торможение синтеза белка и активности зависящей от ДНК РНК-полимеразы	Парентеральное применение при обострениях заболевания или для лечения кризов отторжения при трансплантации	2 мг/нед в/в	Нейротоксичность с развитием парестезий, нарушениями рефлексов, мышечной слабостью, диплопией, запорами, непроходимостью, гипонатриемией, выпадением волос
5. Глюкокортикостероиды Преднизолон Триамцинолон (Kenacort) Дексаметазон	Торможение захвата и распознавания антигена, синтеза иммунных белков, блокирование эффекта медиаторов, изменения проницаемости мембран, противовоспалительное действие	Как правило, пероральное применение	Начальная доза различная, до 200 мг преднизолона, постепенно она понижается до поддерживающей; 10 мг преднизолона эквивалентны 8 мг триамцинолона и 1,5 мг дексаметазона	При длительном лечении возможны недостаточность надпочечников, язвы желудочно-кишечного тракта, остеопороз, лунообразное лицо, striae, гипертония, сахарный диабет, психические нарушения
6. Антилимфоцитарная сыворотка (глобулин)	Повреждение или разрушение иммунокомпетентных лимфоцитов	Введение в/в, особенно при реакции отторжения после трансплантации или при побочном действии других иммуносупрессивных препаратов	Около 20 мл (в течение 4—8 нед)	Аллергические сывороточные реакции, повреждения трансплантированного органа

и бутадиона. При длительном лечении цитостатическими препаратами можно добиться противовоспалительного эффекта.

Эффективность иммуносупрессивных химиотерапевтических средств оценить трудно. Только у некоторых больных, например после трансплантации почки, их действие удается определить более точно. Впрочем, отдельные примеры едва ли представляют ценность. Изучение иммуносупрессивных химиотерапевтических средств в контрольных группах должно проводиться редко и под строгим контролем. Не удивительно, что иммуносупрессия рядом клиницистов ставится под сомнение и получаемый результат приписывается противовоспалительным свойствам различных иммуносупрессивных препаратов. Однако противовоспалительный эффект этих химиотерапевтических средств довольно слаб, поэтому для его достижения нужны относительно большие дозы, например, меркаптопурина или циклофосфана. Известные противовоспалительные препараты: салицилаты, бутадион и индометацин — по сравнению с ними гораздо эффективнее.

2.4. ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ СРЕДСТВА

До настоящего времени изучены и применены многочисленные иммуносупрессивные средства. Однако практическое использование получили немногие, в табл. 3 представлен их обзор: это глюкокортикостероиды, некоторые цитостатические препараты, антилимфоцитарный и антитимоцитарный глобулины, а также некоторые вещества, оказывающие более или менее неспецифическое действие (гепарин, жаропонижающие средства). Следует напомнить, что иммуносупрессию можно вызвать вирусами или вирусными инфекциями, а также путем введения антител. Эти теоретические представления в настоящее время привлекают к себе внимание, но практического применения еще не получили.

Иммуносупрессивные средства (АЛГ, глюкокортикостероиды) влияют на синтез нуклеиновых кислот (РНК и ДНК), белка, в том числе аминокапроновой кислоты, или на мембраны клеток.

2.4.1. Глюкокортикостероиды

Несмотря на то, что механизм иммуносупрессивного действия глюкокортикостероидов изучен лишь отчасти, эти вещества широко применяются в практике. По H. Warnatz (1976), он заключается в следующем:

— уменьшение содержания малых лимфоцитов и образования Т-клеток (хелперов, клеток, вовлеченных в реакцию в «трансплантат против хозяина»)
— уменьшение вымывания рециркулирующих лимфоцитов из грудного протока

— уменьшение внутриклеточного разрушения мишеневидных эритроцитов
— тормозящее влияние на макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты (на их мобилизацию, миграцию в очаг воспаления, фагоцитоз и разрушение поглощенных микроорганизмов)
— сужение сосудов и понижение проницаемости (торможение синтеза простагландинов)
— влияние на уровень аутоантител, но не на образование иммуноглобулинов и антител
— иммуносупрессивное действие на клеточный иммунитет
— снижение фитогемагглютининовой стимуляции лимфоцитов.

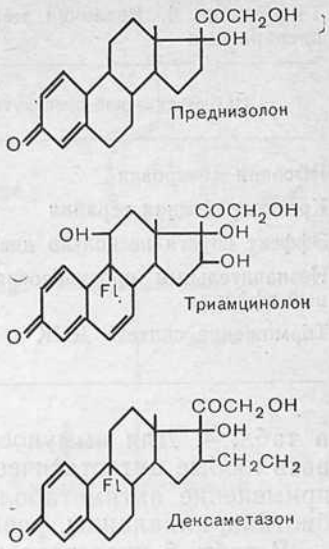


Рис. 5. Структурная форма преднизолона и его производных.

Глюкокортикостероиды влияют на многие фазы иммунного ответа. Индукционная фаза может тромозиться путем блокирования поверхности лимфоцитов. Наблюдаемый в эксперименте на животных цитолиз лимфоцитов вряд ли имеет значение у людей, но может оказывать влияние на последующие иммунные реакции. Действие медиаторных субстанций Т-лимфоцитов блокируется на эффекторной клетке. Это удалось показать на примере фактора, ингибирующего миграцию макрофагов.

Глюкокортикостероиды влияют прежде всего на воспалительные реакции. Механизм противовоспалительного действия заключается в стабилизации лизосом, торможении роста фибробластов. Оптимальный иммуносупрессивный эффект глюкокортикостероидов наблюдается при их кратковременном применении. При длительном назначении начинает четко проявляться побочное действие, что нередко вынуждает прекратить их дальнейшее использование.

Все производные этой группы веществ в основном дают одинаковый эффект. Различны только дозировки и степень выраженности побочного действия. Среди применяемых в настоящее время глюкокортикостероидов ни один не имеет преимущества в отношении эффективности или более выраженного побочного действия. Особенно часто используются преднизолон, триамцинолон и дексаметазон (рис. 5).

2.4.2. Цитостатические препараты

Вторую важную группу препаратов иммуносупрессивного действия представляют цитостатики. Различия между цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами представлены

Таблица 4. **Различия между иммуносупрессивными и цитостатическими препаратами**

Цитостатические препараты	Иммуносупрессивные препараты
Высокая дозировка	Маленькая дозировка
Кратковременная терапия	Длительное лечение
Эффект спустя несколько дней	Эффект спустя недели или месяцы
Незначительный противовоспалительный эффект	Выраженный противовоспалительный эффект
Торможение синтеза ДНК	Торможение синтеза РНК (nonsense-messenger-DHK)

в табл. 4. Для иммуносупрессивной терапии можно использовать любые цитостатические средства, однако в клинике нашли применение антиметаболиты, алкилирующие соединения, антибиотики, алкалоиды, ферменты.

В табл. 5 представлены основные из них с кратким химическим обозначением и коммерческим наименованием.

Таблица 5. **Цитостатические препараты применяемые для подавления иммунитета**

Группы препаратов	Краткое химическое обозначение	Коммерческое название
Антиметаболиты	Метотрексат	Amethopterin
	Меркаптопурин	Mercaleukin
		Purinethol
		Leupurin
	Азатиоприн	Imuran
		Imurel
		Imurek
	6-Thioguanin	Lanvis
	Фторурацил	Fluorouracilum
Алкилирующие соединения	Циклофосфан	Cyclophosphamide
		Endoxan
	Хлорбутил	Leukeran
		Chlorambucil
	Сарколизин	Alkeran
		Melphalan
Антибиотики	Актиномицин D	Actinomycin D
		Sanamycin
	Daunorubizin	Daunoblastin
		Rubidomycin
		Ondina
Алкалоиды	Винбластин	Vinblastinum
		Velbe
	Винкристин	Vincristinum
		Oncovin
Ферменты	Краснитин	L-Asparaginase

Рис. 6. Структурная формула меркаптопурина.

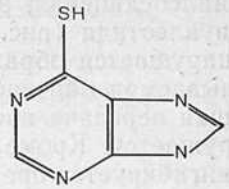
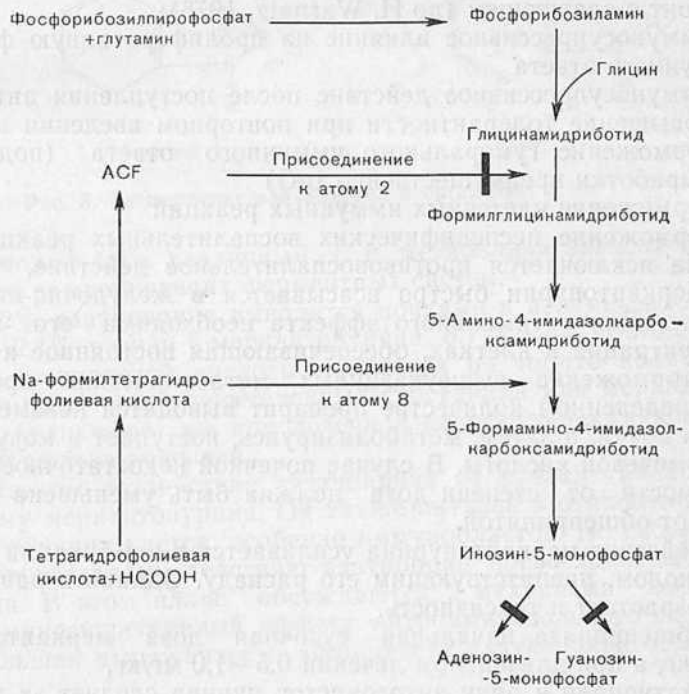


Рис. 7. Торможение ресинтеза пуриннуклеотида под влиянием меркаптопурина.



2.4.2.1. Антиметаболиты

Под антиметаболитами подразумеваются вещества, которые ввиду своего структурного сходства с физиологическими субстратами или кофакторами тормозят синтез ДНК и РНК, т. е. включаются в синтез нуклеиновых кислот как «ложные нуклеотиды».

Из антиметаболитов в лечебной практике чаще всего применяются аналоги пурина, пиримидина, глутамина, антагонисты фолиевой кислоты.

Антагонисты пурина. Меркаптопурин (рис. 6) тормозит включение гипоксантина и гуанина в нуклеотиды, переводит гипоксантин, гуанин и аденин в риботид-форму посредством реакции с фосфорибозилпирофосфатом и затем тормозит превращение инозинмонофосфата в соответствующие гуанил- или аде-

нилсоединения, а также препятствует синтезу de novo пуриннуклеотида (рис. 7). Вследствие включения в синтез РНК нарушается образование нуклеиновых кислот и возникает так называемая nonsence-messenger-РНК. Это означает, что дальнейшая передача информации к иммунокомпетентным клеткам нарушается. Кроме того, в результате включения в синтез ДНК ингибируется премитотическая фаза.

Механизм иммуносупрессивного действия меркаптопурина состоит в следующем (по H. Warnatz, 1976):

— иммуносупрессивное влияние на пролиферативную фазу иммунного ответа
— иммуносупрессивное действие после поступления антигена
— повышение толерантности при повторном введении антигена
— торможение гуморального иммунного ответа (подавление выработки преимущественно IgG)
— торможение клеточных иммунных реакций
— торможение неспецифических воспалительных реакций

Не исключается противовоспалительное действие.

Меркаптопурин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Для оптимального эффекта необходима его высокая концентрация в клетках, обеспечивающая постоянное и надежное торможение вышеуказанных метаболических процессов. В определенном количестве препарат выводится неизмененным через почки, а затем, метаболизируясь, поступает в мочу в виде 6-тиомочевой кислоты. В случае почечной недостаточности в зависимости от степени доза должна быть уменьшена до 60—80% от общепринятой.

Действие меркаптопурина усиливается в комбинации с аллопуринолом, препятствующим его распаду. Однако в равной мере возрастает и токсичность.

Общепринята начальная суточная доза меркаптопурина 2 мг/кг, а при длительном лечении 0,5—1,0 мг/кг.

Азатиоприн в ряду антагонистов пурина следует за меркаптопурином и представляет собой его имидазольное производное. В настоящее время его наиболее широко применяют на практике. В организме он подвергается ферментативному расщеплению в присутствии SH-группы (глутатиона) на меркаптопурин и тиоимидазольное соединение (рис. 8) и оказывает свое иммуносупрессивное действие по-существу за счет меркаптопурина. Тиоимидазольному соединению тоже свойственно подавлять иммунитет. Этим отчасти можно объяснить некоторое различие свойств азатиоприна и меркаптопурина.

Действие азатиоприна на организм начинается через 2—4 дня после назначения и держится в течение 2—4 дней после отмены препарата. При пероральном применении он хорошо всасывается. В плазме, как и меркаптопурин, до 30% его связываются белками. Он почти полностью превращается в 6-меркаптопурин, который далее расщепляется на 6-тиомочевую кислоту и сернистые соединения. Соотношение метаболитов азатио-

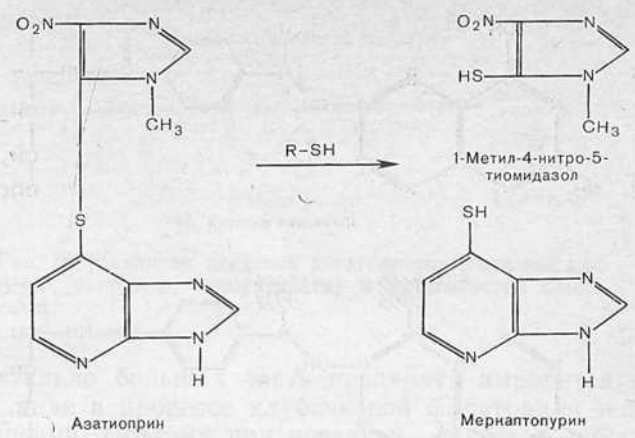


Рис. 8. Расщепление азатиоприна в организме.

прина может быть различным, т. к. метаболизм зависит от активности расщепляющих ферментных систем.

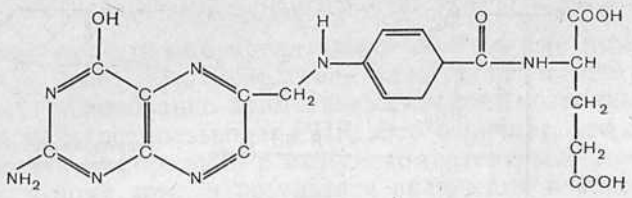
До 2% азатиоприна выводится почками в неизмененном виде 1,3—2,4% в виде 6-меркаптопурина, 8,7—21,4% в виде сульфатов — тиомочевой кислоты. Несмотря на то что количество выводимых с мочой неизмененных субстанций или меркаптопурина невелико, все же при почечной недостаточности дозировка должна быть меньшей.

Механизм воздействия азатиоприна на клетки аналогичен таковому меркаптопурина. Он также активен в отношении пролиферирующих клеток, особенно иммунобластов. По своему иммуносупрессивному действию азатиоприн превосходит меркаптопурин. В этом плане обсуждаются 2 механизма действия: 1 — иммуносупрессивный эффект нитроимидазольного кольца, 2 — большая выраженность аффинитета азатиоприна к лимфоцитам.

Азатиоприн тормозит продукцию антител β-клетками только в том случае, если она зависит от регулирующих Т-клеток. При достижении терапевтических концентраций более сильно затормаживаются Т-супрессорные клетки, чем Т-хелперы. Клетки, ответственные за иммунологическую память, не уничтожаются. При многолетней терапии исчезают цитотоксические лимфоциты (киллер-клетки).

Из-за незначительного прямого влияния на макрофаги, моноцито- и гранулопоэз эффект азатиоприна при острых воспалительных реакциях минимален.

Решающим фактором иммуносупрессивного эффекта является концентрация в тканях. По уровню в плазме, которая бывает очень незначительной, нельзя судить о локальных концентрациях препарата. Рекомендуемая суточная доза азатиоприна — 1,5—4,0 мг/кг.



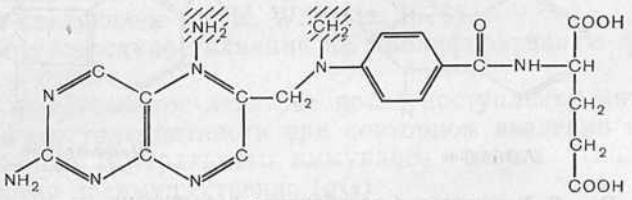


Рис. 9. Структурная формула фолиевой кислоты и метотрексата.

Антагонисты фолиевой кислоты. Наряду с первым применением на практике антагонистом фолиевой кислоты аминоптерином, который потерял свое значение, в настоящее время из этой группы препаратов для лечения неопластических и иммунологических заболеваний используют Amethopterin (метотрексат). **Метотрексат** (рис. 9) тормозит активность дигидрофолатредуктазы (FH_2-редуктаза) и тем самым образование тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для ресинтеза тиминметиловых групп и дезоксиуридиловой кислоты в рамках синтеза тимидилата (рис. 10). При этом нарушается удвоение ДНК. Наряду с этим основным физиологическим путем обмена веществ синтез тимидилата может осуществляться вследствие фосфорилирования тимидина, который катализируется тимидинкиназой. Это влияние может снять Leucovorin.

Метотрексат имеет почти в 20 000 раз большее сродство к FH_2-редуктазе, чем физиологическое соединение дигидрофолиевая кислота, и образует прочный комплекс с ферментом. Решающую роль для обеспечения терапевтического эффекта играет внутриклеточная концентрация препарата. Снижение активности фермента ведет к уменьшению образования тимидинтрифосфата, который оказывает тормозящее действие на тимидинкиназу. В результате повышается активность тимидинкиназы, что является определенной компенсацией действия метотрексата.

Фармакокинетика: так как метотрексат имеет большую молекулярную массу, то при пероральном применении всасываются лишь 30—60% принятой дозы. Период полураспада в плазме составляет около часа.

Рис. 10. Механизм действия антагонистов фолиевой кислоты (например, метотрексата) и антагонистов Leukovorin.

Относительно большая часть препарата выводится в неизмененном виде в процессе клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Поэтому при почечной недостаточности возможно замедление его выведения, что требует уменьшения дозы. Канальцевая секреция также снижается при приеме салицилатов и парааминогиппуровой кислоты.

Разумеется, что вышеуказанный период полураспада в плазме незначителен, т. к. метотрексат может в течение 90 дней обнаруживаться в почках, печени, селезенке и слизистых оболочках. Индивидуальная оптимальная дозировка очень различна. Внутрь назначают 2,5—5,0 мг/сут; общая доза за неделю должна составлять 10—20 мг.

Другие антиметаболиты: фторурацил, цитозар, 6-Azauridin и 6-Urazil — равным образом обладают иммуносупрессивными свойствами, однако с этой целью почти не используются, а применяются как цитостатические препараты.

2.4.2.2. Алкилирующие соединения

Алкилирующие вещества играют большую роль как цитостатические препараты в химиотерапии новообразований, а некоторые из них применяются для подавления иммунитета.

Механизм действия этой группы лекарств заключается в фиксации алкилирующих групп важными биологическими структурами, особенно нуклеиновыми кислотами. В молекуле ДНК алкилирующие группы связываются с гуанином и ведут или к разрушению молекулы или ее деспирализации, в результате чего прерывается необходимая для клеточного деления репликация ДНК. Алкилирование ДНК является более важным фактором механизма действия, чем образование соединений с белками и фосфатами.

В отличие от других иммуносупрессивных цитостатических веществ алкилирующие соединения действуют в любой фазе клеточного цикла, а также на клетку в состоянии покоя.

В качестве иммуносупрессивных препаратов из этой группы веществ находят клиническое применение **производные иприта:** циклофосфан и хлорбутин. Циклофосфан обладает лучшей пе-

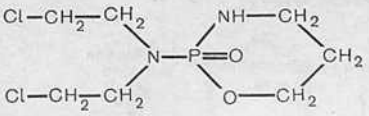


Рис. 11. Структурная формула циклофосфана.

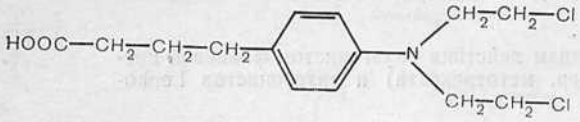


Рис. 12. Структурная формула хлорбутина.

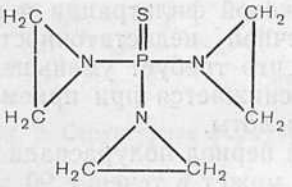


Рис. 13. Структурная формула тиофосфамида.

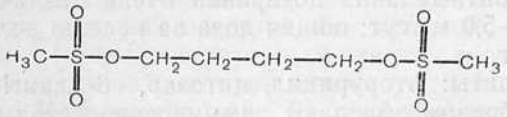


Рис. 14. Структурная формула миелосана.

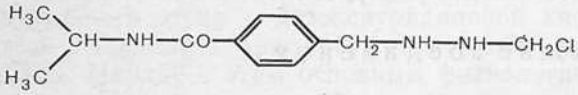


Рис. 15. Структурная формула натулана ($C_{12}H_{19}N_3O \cdot HCl$).

реносимостью. Оба препарата особенно сильно влияют на маложивущие лимфоциты.

Циклофосфан более всего подходит для иммуносупрессивной терапии из-за широкого терапевтического диапазона (рис. 11). Механизм его действия на клеточном уровне таков же, как и у всех алкилирующих соединений, и, по H. Warnatz (1976), состоит в следующем:

— иммуносупрессивное действие в течение пролиферативной и непролиферативной фаз иммунного ответа
— подавление иммунитета (до и) после поглощения антигена
— стимуляция некоторых иммунных реакций, если циклофосфан был назначен до введения антигена
— повышение толерантности
— торможение гуморального иммунного ответа и неспецифических воспалительных реакций, но незначительное влияние на клеточный иммунный ответ

Циклофосфан переходит в непосредственно действующее соединение лишь в организме. Эта реакция происходит преимущественно на уровне печеночных микросом, а в меньшей степени также в легких и почках. При этом возникает, по-видимому, активная форма N-1-хлорэтилазаридин из иприта.

Циклофосфан применяется перорально и парентерально. Он частично выводится мочой неизмененным, а также в виде алкилированных активных метаболитов, которые при длительном применении препарата могут раздражать мочевой пузырь, вызывая геморрагический цистит.

Для иммуносупрессии рекомендуются следующие суточные дозы: начальная 200—400 мг и при длительном применении 75—100 мг. В редких случаях (например, при болезни холодовой агглютинации) назначают ударную дозу 20 мг/кг.

Хлорбутин (рис. 12), как и циклофосфан, хорошо переносится больными и применяется перорально. Механизм действия изложен в начале общей характеристики алкилирующих соединений. В кровяном русле он адсорбируется на эритроцитах, но алкилирующие свойства при этом сохраняются. Ввиду его особого сродства к синтезу IgM и лимфатической системе он используется как цитостатик, особенно при лечении хронических лимфалейкозов и злокачественных лимфом. Это свойство и относительно хорошая переносимость позволяют его применять в иммуносупрессивной терапии, хотя он обладает высокой потенциальной канцерогенностью. Рекомендуемая суточная доза препарата — 0,2 мг/кг, при длительной терапии она уменьшается.

Другие алкилирующие вещества, которые применяются как цитостатики, для иммуносупрессивной терапии практического значения не имеют. Это касается Alkeran (сарколизина) (производное L-фенилаланина), этилениминов, включая триамциквон и Thio-TEPA (тиофосфамид) (рис. 13), алкилсульфонатов: Busulfan (миелосана) (рис. 14), соединений метилгидразина: Procarbazin (натулана) (рис. 15) и Mitomycin C.

2.4.2.3. Антибиотики

Антибиотиками называются продуцируемые микроорганизмами естественные вещества, которые убивают другие микроорганизмы или препятствуют их росту. Это происходит вследствие их вмешательства в обмен веществ клетки на различных этапах. Побочным цитостатическим действием не обладают лишь те антибиотики (например, пенициллин), которые оказывают влияние на специфические для бактерий процессы обмена веществ (например, на синтез мембран бактерий). Вещества, которые влияют на обмен РНК и ДНК, на синтез белка (например, бацитрацин, левомицетин, хлортетрациклин, эритромицин, сульфат гентамицина, гидрохлорид линкомицина, сульфат неомицина, парамомицин, рифамицин, сульфат стрептомицина), на синтез пурина и пиримидина, а также на процессы биологиче-

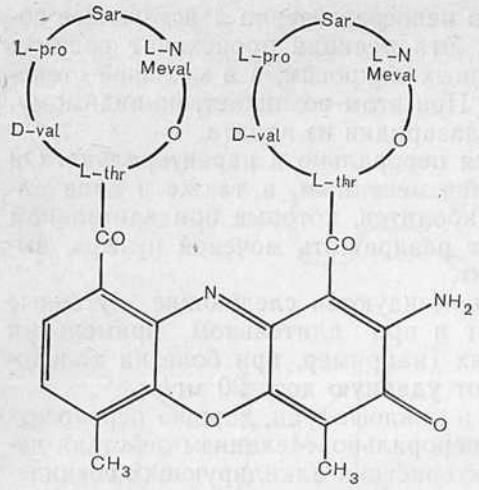


Рис. 16. Структурная формула актиномицина D.

ского окисления, влияют в определенных дозах и на метаболизм человеческих клеток.

Во многих антибиотиках обнаруживаются вещества, дающие выраженный цитостатический эффект благодаря влиянию на обмен ДНК и РНК. При этом речь идет о веществах, которые образуются разновидностями Streptomyces (типа Actinomycetales).

Наиболее важным представителем этой группы является **актиномицин С или D**. Применяется как цитостатический препарат и обладает выраженным иммуносупрессивным действием. Актиномицин D является хромопептидом (рис. 16), который образует комплекс с удвоенной спиралью ДНК и тормозит таким образом деление клеток, а также зависящий от ДНК синтез РНК. Он обладает значительными побочными действиями и почти не пригоден для длительной терапии. Этот препарат можно использовать для подавления кризов отторжения после трансплантации почек или других органов. Актиномицин D применяется парентерально, его суточная доза — 0,01—0,02 мг/кг. Другие антибиотики: Mitomycin C, Daunomycin (гидрохлорид рубомицина), Adriamycin, Alanusin, Bleomycin и др. имеют аналогичный механизм действия, выраженную токсичность и применяются преимущественно как цитостатики.

В последнее время получено новое вещество противогрибкового действия **циклоспорин А**, не относящееся непосредственно к группе антибиотиков, которое представляет собой активный продукт грибкового обмена некоторых низших грибов, например, Trichoderma polysporum. Оно дает иммуносупрессивный эффект и действует прежде всего на Т-лимфоциты. В настоящее время применяется при трансплантациях органов и тканей.

2.4.2.4. Алкалоиды

Ряд алкалоидов растительного происхождения используют для цитостатической терапии как митотические яды. Они блокируют митоз в метафазе и ведут к необратимому поражению клеток. В клинике нашли применение колхицин (рис. 17) — алкалоид безвременника осеннего (Colchicum autumnale) — и алкалоиды Podophyllum emodi (рис. 18). Однако для иммуносупрессивной терапии они не применяются.

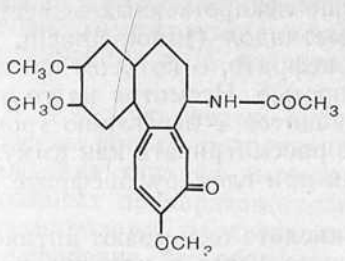


Рис. 17. Структурная формула колхицина.

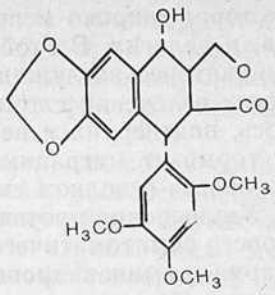


Рис. 18. Структурная формула подофиллина.

Алкалоиды Vinca rosea (барвинка розового) ведут к блокированию митоза в метафазе, тормозят реакции синтеза белков и зависящих от ДНК РНК-полимераз. Наиболее важными соединениями этой группы являются винкристин и винбластин, первый применяется также и для иммуносупрессивной терапии. Он преимущественно влияет на лимфоциты и имеет по сравнению с винбластином менее выраженное миелодепрессивное действие. Показаниями к применению являются острые приступы аутоиммунных заболеваний или кризы отторжения после трансплантации. Препарат применяется ограниченное время в дозе 2 мг в/в 1 раз в неделю.

2.4.3. Прочие вещества, обладающие иммуносупрессивным свойством

Пеницилламин — соединение с биологически активной тиоловой группой — используется для лечения болезни Вильсона как комплексообразователь. Другим показанием к применению является цистинурия с образованием камней. Действие вещества обусловлено реакцией с дисульфидными мостиками макроглобулинов. Сообщается, что пеницилламин на основании этого свойства изменяет структуру IgM и подавляет гуморальные иммунные реакции. Однако in vivo невозможно достигнуть такой концентрации пеницилламина, которая бы вызывала существенное разрушение молекулы IgM, поэтому целесообразность его применения для иммуносупрессии подвергается сомнению. Кроме того, следует указать, что препарат довольно быстро в неизмененном виде выводится почками. Терапевтическое действие его отмечается при ревматоидном артрите.

Жаропонижающие и антигистаминные препараты. На реакцию антиген — антитело и последующие реакции, а также на транспорт антигена влияют жаропонижающие средства: бутадион или салицилаты, а также фенотиазиновые производные и антигистаминные препараты. Подобное действие оказывают зо-

лото, которое широко используется в лечении ревматоидного артрита, и делагил. В этой группе лекарственных веществ наибольший интерес заслуживает метиндол (Indomethacin, Amuno). Успех в лечении гломерулонефрита, о котором прежде сообщалось, подтвердился не полностью. Несмотря на то что метиндол тормозит миграцию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов, его нельзя в полном смысле рассматривать как иммуносупрессор. Уменьшение протеинурии при гломерулонефрите может быть просто симптоматическим.

Гепарин и аминокапроновая кислота оказывают антикомплементарное действие, которое используется в клинике для воздействия на иммунную систему, зависящую от комплемента, например, при аутоиммунных гемолитических анемиях.

Гамма-глобулин. Посредством введения антигена в сочетании с очень большим количеством гамма-глобулина можно вызвать паралич иммунитета. Однако дозы, которые для этого требуются, слишком велики для реального использования этого метода в клинике.

Ферменты, например рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и ксантиноксидаза, тормозят синтез антител, препятствуют фиксации антигена на иРНК. L-Аспарагиназа понижает уровень L-аспарагиновой кислоты, которая для некоторых опухолей является эссенциальной аминокислотой, в то время как большинство нормальных тканей синтезируют ее сами. Благодаря задержке синтеза белка (антителообразования) и трансформации лимфоцитов L-аспарагиназа действует иммуносупрессивно. Этот фермент из-за относительно большой молекулы белка сам обладает свойствами антигена и как иммуносупрессант не нашел клинического применения.

Минералокортикоиды. Как альдостерону, так и его антагонисту спиронолактону приписываются определенные иммуносупрессивные свойства. Спиронолактон проявляет свое действие, вероятно, путем устранения реактивного гиперальдостеронизма.

2.4.4. Серологическая иммуносупрессия

Антилимфоцитарная сыворотка (глобулин). Путем введения человеческих лимфоцитов животному, например лошади, добиваются выработки антилимфоцитарных антител, которые у реципиента вызывают разрушение иммунокомпетентных лимфоцитов. В настоящее время используют, как правило, не сыворотку, а ее обогащенную активную фракцию — антилимфоцитарный глобулин (АЛГ). Благодаря собственному иммуносупрессивному свойству препарата сывороточные реакции ослабляются и наблюдаются редко. Для иммунизации животных важно применять по возможности чистые антилимфоцитарные препараты, чтобы не образовывались антиэритроцитарные и антитромбоцитарные антитела. АЛГ дает сильный иммуносупрессивный эффект, приводя к разрушению лимфоцитов и развитию

лимфоцитопении, но наряду с этим он стимулирует образование новых лимфатических клеток, однако не в такой степени, чтобы компенсировать клеточные потери, поэтому при длительном применении АЛГ развивается атрофия лимфоидных органов.

АЛГ в первую очередь используется для подавления кризов отторжения при трансплантации органов, особенно когда противопоказана терапия высокими дозировками других иммуносупрессивных препаратов вследствие их побочного действия. АЛГ применяется парентерально, но целесообразнее вводить его внутривенно, что обеспечивает высокую концентрацию препарата в местах действия и точность дозировки. Рекомендуются относительно высокие дозы, т. к. маленькие дозы могут давать стимулирующий эффект. Конкретную дозу препарата здесь указать невозможно, т. к. она зависит от способа приготовления АЛГ. АЛГ применяется также для лечения хронических аутоагрессивных заболеваний, но окончательно оценить его терапевтическую ценность в таких случаях пока невозможно.

Антитимоцитарный глобулин (АТГ), получаемый путем иммунизации кроликов, применяется, как и АЛГ. Его назначают непосредственно после трансплантации органов, а также при кризах отторжения. Иммунологическое динамическое наблюдение можно проводить как путем исследования у больных циркулирующих Т-лимфоцитов, так и определения периода полураспада циркулирующего кроличьего глобулина.

2.4.5. Немедикаментозные иммуносупрессивные мероприятия

Для подавления иммунитета можно использовать **ионизирующее облучение** в форме облучения всего тела, экстракорпорального облучения крови или локального облучения для местного уничтожения иммунокомпетентных клеток. Как и при введении антилимфоцитарной сыворотки, можно добиться лимфоцитопении путем дренажа грудного протока.

Особое место в лечении аутоиммунных заболеваний занимают оперативные мероприятия: удаление селезенки или вилочковой железы, о чем будет сказано в разделах 4 и 10.

2.5. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ СРЕДСТВ

Применение иммуносупрессивных, особенно цитостатических, средств отягощено возможными побочными действиями этих препаратов. Поэтому к назначению иммуносупрессивного лечения нужно подходить очень обдуманно. Лечащий врач всякий раз должен взвешивать, насколько тяжесть заболеваний и возможный терапевтический эффект оправдывают риск развития побочных реакций. Нежелательные явления представлены здесь обобщенно, т. к. они возможны при применении любого соединения и связаны с особенностями механизма действия препа-

ратов. Ввиду того что побочные действия связаны также с особенностями патологического состояния, то о специфических для каждого заболевания реакциях будет говориться в соответствующих разделах.

2.5.1. Угнетение гемопоэза

Подобно действию на иммунокомпетентные клетки иммуносупрессивные препараты могут, особенно в больших дозах, угнетать грануло-, тромбо- и эритропоэз в костном мозге. Часто наблюдается гранулоцитопения, причем общее число лейкоцитов не ниже $2 \cdot 10^9$/л. Тромбоцитопения может вести к тяжелым кровотечениям, однако их следует ожидать лишь при количестве тромбоцитов $< 4 \cdot 10^{10}$/л. Эритропоэз, как правило, не страдает. Нарушения гемопоэза особенно часто возникают при лечении аметоптерином и алкилирующими соединениями. При применении средних дозировок азатиоприна и актиномицина они наблюдаются редко.

2.5.2. Снижение сопротивляемости к инфекциям

Иммуносупрессивное действие, включая влияние на гранулоцитопоэз, обусловливает также понижение естественной и приобретенной резистентности к инфекциям, вызываемым бактериями, вирусами или грибами. Однако, по современным клиническим данным, тяжелые инфекции при лечении аутоиммунопатий развиваются редко. Инфекционные осложнения особенно угрожают тем больным, которым иммуносупрессивная терапия должна проводиться комбинированно и большими дозами и у которых имеются значительные органные поражения, например, почечная недостаточность. Вирусные инфекции встречаются у таких больных чаще и приобретают тяжелое течение (например, Herpes zoster, цитомегалия).

Бактериальные инфекции, прежде всего респираторные и мочевыводящих путей, часто трудно санировать, они могут вести к осложнениям: абсцедированию и сепсису. В таких случаях нужно исключать туберкулез и распространенные грибковые поражения. Защитные прививки в период проведения иммуносупрессивной терапии назначать нельзя.

2.5.3. Возможное тератогенное действие (тератогенность)

Вмешательство в обмен веществ ДНК цитостатических препаратов при проведении иммуносупрессивной терапии ведет к хромосомным повреждениям, которые могут стать причиной пороков развития. В экспериментах на животных они прежде всего выявляются в костной системе. Поэтому при проведении лечения в детородном возрасте необходимо назначать противозачаточные средства. Хромосомные нарушения могут отмечаться как при оогенезе, так и при сперматогенезе.

2.5.4. Провокация злокачественных опухолей (канцерогенность)

Иммуносупрессивные средства группы цитостатических препаратов могут обладать онкогенным действием, т. к. они ведут к изменениям ДНК и вместе с тем генетического кода. Одновременно может блокироваться иммунологический контроль за индукцией и ростом опухолевых клеток. В экспериментах на животных был обнаружен канцерогенный эффект алкилирующих соединений. Антилимфоцитарная сыворотка также может вести к развитию злокачественных лимфом, а антиметаболиты иногда вызывают парадоксальную пролиферацию ретикулогистиоцитарной системы. Частота развития лимфосаркомы у больных, перенесших трансплантацию почки, выше, чем у прочего населения. Правда, статистически достоверного увеличения частоты новообразований при иммуносупрессивной терапии у людей не отмечено, но это еще ни о чем не говорит, т. к. период наблюдения за больными, подвергшимися иммуносупрессивной терапии, слишком короток. Прочие часто встречающиеся побочные явления при терапии цитостатиками представлены в табл. 3.

Список литературы

1. *Allison A. C., Denman A. M., Birnes R. D.* Cooperating and controlling thymus derived lymphocytes in relation to autoimmunity. — Lancet, 1971, 1, 135.
2. *Berg P. A.* Kurze Physiologie der Immunoreaktionen. — Med. Klin, 1979, 74, 973—982.
3. *Beickert A.* Autosensibilisierung und Autoaggressionskrankheiten. — Z. ärztl. Fortbild., 1971, 65, 533—540.
4. *Burnet F. M.* Evolution of the immune process in vertebrates. — Nature, 1968, 218, 426—435.
5. *Burnet F. M.* The clonal selection theory of acquired immunity. — Nashville TN: Van der Gilt University Press, 1959.
6. *Cazal P.* L'apparente dualité du systeme lymphoid de signification physiologique dans l'immunité et la tolerance. — Presse med., 1966, 74, 2401—2407.
7. *Cohen I. R., Wekerle H.* Autoimmunity and self-recognizing T-lymphocytes. — Progr. Immunol., 1974, II, 5.
8. *Gleichmann E., Gleichmann H., Wilke W.* Autoimmunization and lymphogenesis in parent. F1 combinations differing at the major histocompatibility complex. Model for spontaneous disease caused by altered self antigens Transplant. — Rev., 1976, 31, 156—161.
9. *Goodman L. S., Gilman A.* The pharmacological Basis of Therapeutica. — McMillan Publ. Co., Inc., New York, 1975.
10. *Hitzig H. W., Fantanellaz H. P., Müntener U. et al.* Transfer factor. — Schweiz. med. Wschr., 1972, 102, 1237—1241.
11. *Jamieson S. W.. Stinson E. B., Shumway N. E.* Cardiac transplantation in 150 patients at Stanford University. — Brit. med. J., 1979, 1, 93—95.
12. *Kabat E. A.* Einführung in die Immunchemie und Immunologie. — Springer, Berlin — Heidelberg — New York, 1971.
13. *Kalden S. R.* Funktionsprüfungen des Immunsystems. — Internist, 1979, 20, 465—474.
14. *Miescher P. A., Gerebtzoff A., Lambert P. H.* Immunosuppressive Therapy. —

In: Miescher P. A., Müller-Eckhardt H. J. Textbook of Immunopathology. Band 1. Grune and Stratton, New York — San Francisco — London, 1976.
15. *Miescher P. A., Gerebtzoff A., Lambert P. H.* Immunosuppressive Therapie. — In: Theml H., Begemann H. Lymphozyt und Klinik. Immunologie, Physiologie, Pathologie, Therapie. Springer, Berlin — Heidelberg — New York, 1975.
16. *Schoenberg M. D., Rupp J. C., Moore R. D.* Studies in antibody production. — Brit. J. exper. Pathol., 1964, 45, 111—116.
17. *Schwick H. G., Heide K.* Immunologische Infektabwehr. — Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk-Heilk, 1970, 196, 20—29.
18. *Stobbe H.* Möglichkeiten und Grenzen der immunosuppressiven Behandlung auf dem 5. Immunologischen Symposium der Sektion Immunologie der Gesellschaft für klin. exper. Immunologie der DDR, Binz, Okt. 1972.
19. *Svehag S. E., Mandel B.* Thef formation and properties of poliovirus-neutralizing antibody. — J. exp. Med., 1964, 119, 1—39.
20. *Uhlenbruck G.* Immunbiologie, eine Einführung. — Wilhelm Goldmann Verlag, München, 1971.
21. *Waksman B. H., Hitzig H.* The immunological activities of lymphocytes. — Progr. Allergy, 1965, 9, 6—30.
22. *Warnatz H.* Immunosuppression. — In: Kluthe R., Vogt A., Batsford St. R. Glomerulonephritis. Thieme, Stuttgart, 1976.
23. *Weigle W. O.* Recent observations and concepts in immunological unresponseveness and autoimmunity. — Clin. exp. Immunol., 1971, 9, 437—444.
24. *Wekerle H.* Autoreaktivität und Autoaggression. — Internist, 1979, 20, 459—464.
25. *Wilms K.* Das Dilemma der Lagngzeittherapie mit Immunsuppressiva. — Therapiewoche, 1978, 28, 2669—2568.
26. *Witebsky E.* Immunologie und klinische Bedeutung der Autoantikörper. — Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1962, 68, 349—355.
27. *Yan L. C., Soprey P. R., Wittner M. K., Fox E. N.* Streptococcalinduced cell-mediated immune destruction of cardiac myofibres in vitro. — J. exp. Med., 1977, 146, 344—349.
28. *Zinkernagel R. M., Poherty P. C.* Restriktion of in vitro T-cell-mediated cytotoxity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallergogeneic system. — Nature, 1974, 148, 701—707.

3. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ СРЕДСТВ

Характер реакций иммунной системы может быть изменен в двух основных направлениях: усиление или ослабление иммунных реакций. Согласно клонально-селекционной теории Бернета, предпосылкой для нормальной иммунной защиты является согласованность действий Т-хелперов и так называемых Т-супрессорных клеток, способных тормозить иммунные реакции. Поэтому в основе нарушения иммунных процессов лежит изменение биологического взаимодействия Т-хелперов и Т-супрессорных клеток. В соответствии с вышеназванным нарушением иммунологического равновесия назначают иммуносупрессивные средства или мероприятия, стимулирующие защитные реакции.

Иммуносупрессивные химиотерапевтические препараты в узком смысле, т. е. цитостатики, показаны при заболеваниях иммунного генеза (иммунопатиях), обозначаемых в настоящее время большей частью как аутоиммунные или аутоагрессивные заболевания, и при трансплантациях тканей или органов.

Как уже ранее говорилось, в патогенезе и этиологии не во всех патологических состояниях иммунные нарушения играют одинаковую роль.

> В настоящее время аутоиммунными заболеваниями называются такие болезни, при которых иммунные процессы, повреждающие клетки, имеют очевидное и существенное значение, причем речь идет о гуморальных или клеточных иммунных реакциях против клеточных или тканевых антигенов.

Таким образом, терапевтический эффект могут давать вещества, которые тормозят клеточные или гуморальные реакции или иммунитет [1].

> Под иммуносупрессией понимают обратимое торможение иммунных реакций, достигаемое быстро и на определенный отрезок времени.

В противоположность этому при иммунном дефекте речь идет о длительном отсутствии одного или нескольких звеньев в цепи иммунных реакций.

Наличие органоспецифических антител еще не говорит об аутоагрессивном заболевании [2]. Решающим фактором является их патогенность, т. е. прогрессирующее разрушение клеток собственного тела под влиянием соответствующих аутоантител или сенсибилизированных лимфоцитов — так называемая иммунная агрессия. Однако диагностическая ценность гуморальных аутоантител относительно велика, даже если только часть

Таблица 6. **Гуморальные антитела и их диагностическое значение (модификация по U. W. Hopf и сотр., 1978)**

Аутоантитела к	Специфичны для заболеваний	Часто встречаются при следующих болезнях
Нуклеопротеинам	Системная красная волчанка	Хронический активный гепатит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена
ДНК	Системная красная волчанка	—
Митохондриям	Первичный билиарный цирроз печени, волчаночноподобный синдром	Хронический активный гепатит
Клеточным мембранам печеночных клеток	Хронический активный гепатит	—
Гамма-глобулину	Ревматоидный артрит	Синдром Шегрена, цирроз печени, красная волчанка
Тиреоглобулину	Тиреоидит Хашимото	Базедова болезнь, красная волчанка
Микросомальным антигенам щитовидной железы	Тиреоидит Хашимото, базедова болезнь	Рак щитовидной железы, красная волчанка
Эритроцитам	Аутоиммунная гемолитическая анемия	Красная волчанка
Тромбоцитам	Болезнь Верльгофа	Красная волчанка
Спермиям	Бесплодие	—
Микросомальным антигенам обкладочных клеток	Болезнь Бирмера	Тиреоидит, ювенильный диабет, аутоиммунная гемолитическая анемия, myasthenia gravis

их специфична для заболевания, а остальные могут встречаться при других патологических состояниях (табл. 6). Обнаружить аутоантитела в тканях можно при флюоресцентной микроскопии или при иммуноцитохимическом исследовании пунктатов или срезов, получаемых при биопсии или пункции, которые проводятся не столь часто. Непрямым признаком аутоиммунного заболевания в настоящее время считают эффективность иммуносупрессивной терапии.

Классификация аутоиммунных заболеваний человека представлена в табл. 7. Различают 3 основные группы. I группа характеризуется локализованными, как правило, органоспецифическими реакциями. Аутоантитела (во всех 3 группах болезней) органоспецифичны, но не специфичны в отношении вида, т. е. они реагируют, например, только с клетками щитовидной железы, но зато различных видов животных. Носителями иммунитета являются в первую очередь лимфоциты и в меньшей степени гуморальные антитела. II группа (иммуногемопатии) характе-

Таблица 7. **Классификация аутоиммунных болезней**

Группы заболеваний	Аутоантигены	Патогенные факторы	Типичные заболевания
I. Локализованные аутоиммунные заболевания	Органоспецифические, видонеспецифические	Иммунокомпетентные лимфоциты	Тиреоидит Хашимото
II. Иммуногемопатии	Органоспецифические, видонеспецифические	Циркулирующие антитела	Аутоиммунная гемолитическая анемия
III. Системные аутоиммунные заболевания	Органонеспецифические, видонеспецифические	Иммунокомпетентные лимфоциты и циркулирующие антитела	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит

ризуется преобладанием циркулирующих антител. Возможно, что при этом играют роль, хотя и в незначительной мере, иммунные реакции, связанные с лимфоцитами кроветворной системы, например, селезенки и костного мозга.

К III группе относятся системные аутоиммунные заболевания. Иммунная реакция в тканях связана в одинаковой мере с гуморальными и клеточными антителами.

Аутоиммунным заболеваниям свойственны следующие клинические особенности:

— генетическая предрасположенность
— преимущественное поражение лиц женского пола
— тенденция к прогрессированию и рецидивированию
— склонность к спонтанным ремиссиям
— overlapping-syndrome
— возможность воспроизведения на животных
— терапевтическая эффективность глюкокортикостероидов и цитостатиков
— обнаружение циркулирующих аутоантител
— лимфоплазмоцитарная инфильтрация тканей
— отложение денатурированных иммуноглобулинов (или иммунных комплексов)
— ускорение скорости оседания эритроцитов
— увеличение содержания альфа-глобулинов в сыворотке.

Эти особенности не являются абсолютно доказательными для аутоиммунного заболевания, но они присущи его острой стадии и помогают судить о диагнозе. Часто выявляются комбинации аутоиммунных заболеваний. Эта синтропия, или overlaping-syndrome, наблюдается настолько часто, что отдельные синдромы выделяются в нозологические единицы. Большей частью в этих случаях идет речь о родственных патологических формах. Обнаруживаются и другие комбинации. При диагностике аутоиммунных заболеваний всегда нужно помнить о возмож-

ности перекрещивания и комбинации аутоиммунных процессов. Наиболее часто встречаются сочетания следующих синдромов:
— аутоиммунная гемолитическая анемия и болезнь Верльгофа (синдром Эванса)
— ревматоидный артрит и ксеростомия (синдром Шегрена)
— тиреоидит Хашимото и болезнь Аддисона (синдром Шмидта)
— ревматоидный артрит и тиреоидит Хашимото
— болезнь Верльгофа, ревматоидный артрит и бронхиальная астма
— болезнь Бирмера и тиреоидит Хашимото
— болезнь Бирмера и витилиго
— тиреоидит Хашимото и болезнь Верльгофа
— тиреоидит Хашимото и болезнь Педжета
— тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона и гипопаратиреоз
— хронический гепатит и язвенный колит
— болезнь Бирмера и болезнь Педжета (по A. Beickert).

Перечень известных или предполагаемых аутоиммунных заболеваний представлен в табл. 8.

При большинстве из них, хотя и с переменным успехом, применяется иммуносупрессивная терапия. Таблица не охватывает всех аутоиммунных заболеваний, но показывает, как велико их число и скольких многих дисциплин эта проблема касается.

В настоящее время в современных лабораториях имеется возможность исследовать клеточный и гуморальный иммунитет. Для клинической оценки ряда заболеваний можно использовать количественное определение иммуноглобулинов с помощью специальной аппаратуры. По-другому обстоит дело с постановкой проб на выявление аллергии замедленного типа. Характер реакции индивидуума должен быть проверен в отношении антигенов, с которыми он в нормальном состоянии не конфронтирует, например динитрохлорбензола (ДНХБ) [4], при помощи дорогостоящих методик: определение Т- и В-лимфоцитов, бласттрансформации лимфоцитов, например под влиянием фитогемагглютинина (ФГА), индекса миграции лимфоцитов, пробы с ингибицией миграции макрофагов. Но практически они не играют большой роли, если даже удается найти аутоцитотоксические или киллер-лимфоциты. Однако в будущем эти показатели будут шире использованы для разработки рациональной терапии. Лабораторные методики не всегда оправдывают надежды. Это можно сказать в отношении выявления иммунных комплексов в биопсийных тканях при иммуногистохимических и иммунорадиографических исследованиях, и, таким образом, они не имеют значения для выбора препарата.

При выборе цитостатика для иммуносупрессии ведущую роль играет токсичность препарата, т. к. почти все препараты в дозе, превышающей индивидуальную толерантность, тяжело повреждают костный мозг. Следует, однако, обратить внимание, что определенные цитостатические препараты в меньшей, чем критическая, дозе прямо или косвенно могут стимулировать от-

Таблица 8. **Аутоиммунные заболевания, при которых успешность иммуносупрессивной терапии является очевидной или предположительной**

Органы и системы	Заболевания
Глаза	Симпатическая офтальмия, факоанафилактический эндофтальмит
Соединительная ткань	Ревматоидный артрит*, системная красная волчанка*, дерматомиозит, прогрессирующая склеродермия, синдром Бехчета, синдром Шегрена
Кровь	Аутоиммунный гемолитический синдром*, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура*, аутоиммунная апластическая анемия, аутоиммунная гранулоцитопения, аутоиммунная панмиелопатия, аутоиммунная ингибиторная коагулопатия, болезнь холодовой агглютинации
Эндокринная система	Подострый тиреоидит де Кервена, тиреоидит Хашимото
Сосуды	Гранулематоз Вегенера*, узелковый панартериит, височный артериит, пурпура Шенлейна — Геноха
Кожа	Пузырчатка*, псориаз обыкновенный*, синдром Лефгрена
Сердце	Хронический лимфоцитарный миокардит, идиопатическая гипертрофия сердца
Печень	Хронический активный гепатит*, люпоидный гепатит, первичный билиарный цирроз печени
Легкие	Идиопатический фиброзирующий альвеолит, синдром Гудпасчера, эссенциальный гемосидероз легких
Желудок, кишечник	Язвенный колит*, хронический атрофический гастрит, болезнь Крона*
Мышцы	Myasthenia gravis*
Нервная система	Рассеянный склероз*, подострый склерозирующий панэнцефалит, синдром Гийена — Барре
Почки	Гломерулонефрит, реакция отторжения при трансплантации почек

* Необходимость иммуносупрессивной терапии доказана практически.

дельные звенья иммунной системы, т. е. цитостатический эффект дает только доза, превышающая критическую.

Богатый опыт применения веществ цитостатического действия может быть заимствован из практики лечения опухолей. Антиген оказывает на специфический иммуноцит митогенное действие. Поэтому патологический лимфоидный клеточный штамм (клон) делится быстрее, чем другие. Зная этот процесс, можно избирательно влиять на него, щадя другие клетки. На этом основании проводится комбинированное лечение двумя или тремя цитостатиками, как это практикуется, например, при лимфогранулематозе в схеме МОПП (метотрексат+онковин+преднизолон+прокарбазин). Вначале целесообразно назначать

Таблица 9. **Важнейшие различия в иммуносупрессивном действии алкилирующих соединений и антиметаболитов**

Механизм действия	Циклофосфан	Аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты
Область воздействия	Конечные продукты синтеза (нуклеиновые кислоты, ДНК, белки)	Ферментативное торможение синтеза ДНК
Точка воздействия в клеточном цикле	Весь клеточный цикл	Фазы пресинтеза и синтеза ДНК
Время антигенной стимуляции (в днях)	От —1 до +5	От +1 до +2
Иммуносупрессивное действие	Длительное	Короткое
Торможение иммуноглобулинов	IgM	7S-Ig

средство, действующее на определенную фазу клеточного цикла для подавления деления клеток (синхронизация), а затем в оптимальный период времени независимо от фазы деления применяется активный лимфотропный препарат. При этом можно использовать меньшие дозы выбранных средств и добиться лучшего эффекта.

Наконец, следует добавить, что иммуносупрессивная терапия, несмотря на аутоиммунный генез заболевания, не всегда целесообразна. Заместительная терапия пернициозной анемии с помощью витамина B_{12} практически легче осуществима и менее опасна, чем воздействие на начальное звено в цепи иммуногенеза — аутоиммунный гастрит.

Не следует переоценивать опасность аутоиммунного процесса, который хорошо поддается лечению, но нельзя и недооценивать определенные симптомы. При системных аутоиммунных заболеваниях нужно уже на ранних стадиях процесса начинать рациональную терапию, чтобы предотвратить тяжелые необратимые нарушения. Многое при этом зависит от опыта терапевта.

Выбор цитостатического препарата осуществляется, с одной стороны, эмпирически, а с другой стороны, с учетом того, что различным средствам присущ разный механизм действия (табл. 9). Алкилирующие соединения показаны при тех заболеваниях, в патогенезе которых играют роль IgM-антитела, т. к. они тормозят продукцию IgM. В этих случаях алкилирующие соединения более эффективны, чем метаболиты, т. к. последние действуют прежде всего на 7S-иммуноглобулины.

Вопрос о том, проводить ли длительную терапию постоянно высокими дозами или альтернирующее лечение, до сих пор обсуждается. Если подобрана эффективная доза, то возможен альтернирующий путь. Это прежде всего относится к алкилирующим соединениям, которые также подавляют вторичную реак-

цию и влияют на весь цикл клеточного деления. Правда, при прекращении лечения может возникнуть опасность прогрессирования заболевания. Большей частью это случается тогда, когда перерыв в лечении превышает 7—10 дней. Цикл развития клетки продолжается несколько дней, поэтому целесообразна длительность терапии, т. к. в какой-то период времени в фазе синтеза ДНК может оказаться лишь небольшое количество клеток.

3.1. ПОКАЗАНИЯ К ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

По сравнению с лечением глюкокортикостероидами иммуносупрессивная терапия с помощью цитостатических средств имеет некоторые особенности. Так, при плохо подобранной дозе более внезапно могут возникать более опасные побочные действия и осложнения. Кроме того, эта терапия требует больше времени для достижения терапевтического эффекта (табл. 10).

Цитостатические препараты тормозят обмен нуклеиновых кислот, т. е. в отличие от противовоспалительных средств и глюкокортикостероидов они не подавляют воспалительный процесс. Лишь спустя длительный промежуток времени после начала лечения начинает проявляться противовоспалительный эффект, так что иммуносупрессивное действие связано первично с антипролиферативными и вторично с противовоспалительными реакциями, при этом решающее значение имеет ингибиция миграции макрофагов.

Эта форма терапии еще нова. Пока не совсем известны ее возможности, опасности и границы применения. Поэтому в настоящее время ее использование должно быть ограничено следующими **показаниями:**

1 — подтвержденный диагноз аутоиммунного заболевания;

Таблица 10. **Период времени, необходимый для появления эффекта некоторых цитостатических препаратов**

Группа препаратов	Вещества	Период времени (дни) до появления эффекта
Антиметаболиты	Метотрексат	10—40
	Меркаптопурин	20—60
	Азатиоприн	20—60
Алкилирующие соединения	Циклофосфан	10
	Хлорбутин	10 - 14
Антибиотики	Актиномицин D	3
	Даунорубицин	3
Алкалоиды	Винбластин	10
	Винкристин	10
Ферменты	Аспарагиназа	10

2 — прогрессирующее течение;
3 — неблагоприятный прогноз;
4 — ситуация, когда прочие терапевтические возможности исчерпаны;
5 — резистентность к глюкокортикостероидам;
6 — противопоказания к терапии глюкокортикостероидами и другим методам лечения (например, к спленэктомии);
7 — уменьшение дозы глюкокортикостероидов на короткий или длительный срок для предотвращения или уменьшения последствий длительной кортикостероидной терапии;
8 — некоторые случаи неэффективности спленэктомии;
9 — развитие опасных для жизни осложнений аутоиммунных заболеваний (например, кровотечение при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре);
10 — применение по возможности у больных преклонного возраста.

Показания к иммуносупрессивной терапии всякий раз определяются индивидуально! Необходимо критически сопоставлять шансы на успех с риском проведения этого лечения. Специальные показания будут обсуждаться в главах, посвященных отдельным группам заболеваний.

Для проведения иммуносупрессивной терапии необходимы следующие условия:
— угрожающие жизни или тяжело протекающие аутоиммунные заболевания (воспаления неясного генеза)
— обратимые изменения
— неадекватность общепринятой терапии
— непереносимость обычных терапевтических мероприятий
— тщательная оценка показаний у каждого больного
— опыт терапевта
— учет общей ситуации (физическое и психическое состояние больного, семейное положение)
— отсутствие инфекционных процессов
— тщательный гематологический контроль
— длительное наблюдение
— специфические противопоказания (абсолютные, относительные)
— преходящее или длительное побочное действие
— взаимодействие с другими медикаментами (аллопуринол)
— постепенное снижение дозы
— документальное отражение успешности терапии.

Профилактика рецидивов, перехода в хроническое течение, а также персистирования иммунологического процесса и, следовательно, излечение его теоретически возможны путем выведения антигена. Но так как в этих случаях речь идет об аутоантигене, то успеха можно добиться, только удалив ткань, несущую антигенные детерминанты. **Хирургическим путем** это удается осуществить только на некоторых органах, например, если орган не представляет жизненной важности и аутоагрессия на-

Таблица 11. **Хирургическое лечение аутоиммунных заболеваний**

Ткань или орган	Заболевание	Характер вмешательства
Кровь	Аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь Верльгофа, синдром Эванса	Спленэктомия
Соединительная ткань	Ревматоидный артрит	Синовэктомия
Глаз	Симпатическая офтальмия	Энуклеация
Сердце	Аутоиммунный перикардит	Перикардэктомия
Эндокринные железы	Аутоиммунный тиреоидит	Тиреоидэктомия

правлена исключительно против него. Это относится, в частности, к симпатической офтальмии, при которой своевременная энуклеация пораженного глаза предотвращает развитие слепоты другого глаза. То же касается спленэктомии при аутоиммунной гемолитической анемии или идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, если достоверно установлено, что селезенка является основным местом разрушения кровяных клеток, а также синовэктомии, проводимой для восстановления подвижности суставов при ревматоидном артрите. Перечень таких редких показаний представлен в табл. 11.

В настоящее время хирургическое лечение удается заменить, например, цитостатической синовэктомией при ревматоидном артрите. Применение ионизирующего облучения с целью иммуносупрессии допускается только при ограниченных процессах.

На вопрос о длительности иммуносупрессивной терапии ответить трудно. Это зависит от многих факторов: характера заболевания, переносимости применяемых препаратов и их побочного действия, успешности лечения и др. Поддерживающая доза должна быть минимальной, хотя такая тактика нередко ведет к рецидивам заболевания, усилению симптомов или ухудшению общего состояния. Но в ряде случаев ремиссия наступает и после отмены препарата. Частота и продолжительность ремиссии целиком зависят от характера заболевания. Общепринятые поддерживающие дозы основных цитостатических препаратов представлены в табл. 3.

До тех пор пока циркулирует антиген, иммунная реакция с поражением того или иного органа будет продолжаться (воспаление прогрессирует). Это относится также к нарушениям, обусловленным срывом толерантности, при которых орган воспринимается как чужой. Однако этот процесс может спонтанно прекратиться или стать менее выраженным, что объясняет волнообразность течения аутоиммунных заболеваний и причину выздоровления или улучшения состояния, наблюдаемых не так уж редко. Это, по-видимому, необходимо учитывать при оценке

Таблица 12. **Перечень «больших» и «малых» средств для подавления аутоиммунных реакций**

Лекарственные средства	
большие	малые
Глюкокортикостероиды	Жаропонижающие средства (ацетилсалициловая кислота, индометацин)
Меркаптопурин	Делагил
Циклофосфан	Гепарин
L-аспарагиназа	Противогистаминные средства
Плазмаферез	Протеазы
Дренаж грудного протока	Левамизол

эффективности терапии и решении вопроса о показаниях к иммуносупрессивной терапии.

Часто в начале лечения нельзя использовать наиболее активные средства из боязни причинить вред или из-за характера течения заболевания. В этих случаях назначаются так называемые «малые» средства (табл. 12), которые не обладают иммуносупрессивным свойством, но уменьшают интенсивность симптоматики. Если за определенный промежуток времени (при острых процессах 2—3 дня, а при хронических до 3 мес) улучшения не наступает даже при увеличении дозы препарата, то показаны «большие» средства. В настоящее время удалось получить препараты, преимущественно влияющие на клеточную или гуморальную иммунную систему, но это не означает селективного воздействия, когда вся иммунная система в процессе лечения перестраивается в направлении желаемого изменения специфических иммунных феноменов.

На основании обзора Wilmann можно представить следующие **принципы применения иммуносупрессантов.**

Следует различать средства с преимущественно противовоспалительным эффектом и цитотоксические средства, которые благодаря торможению пролиферативных процессов препятствуют превращению иммунокомпетентных клеток в сенсибилизированные к антигену лимфоциты.

Если показано лечение иммуносупрессивно действующими цитостатиками, то их следует комбинировать с глюкокортикостероидами.

Абсолютным показанием к лечению иммуносупрессивными цитостатиками является трансплантация органов, при которой необходимо достижение иммунотолерантности. Соответствующие методы лучше всего разработаны для трансплантации костного мозга, при которой прежде всего нужно предупредить развитие реакции «трансплантат против хозяина». При кризах от-

горжения костного мозга наибольшего терапевтического эффекта можно ожидать от применения АЛГ.

При аутоиммунных заболеваниях целесообразно назначать иммуносупрессивные цитостатики лишь тогда, когда нужно вызвать торможение пролиферативных процессов в случаях длительной сенсибилизации антигенами по типу цепной реакции. При многих заболеваниях, однако, еще требуется разработка четких показаний к этому виду терапии.

Терапия ударными дозами цитостатиков в комбинации с глюкокортикостероидами показана при трансплантации органов и при острых проявлениях определенных аутоиммунопатий. В остальных случаях нужно проводить длительную терапию, помня о больших возможностях саморегуляции в организме. При этом иммуносупрессивные препараты следует назначать в такой дозе, которая обеспечивает явное торможение пролиферации. Рациональна в большинстве случаев комбинация цитостатиков с глюкокортикостероидами, применяемыми сначала в больших, а затем в малых дозах.

Если при проведении иммуносупрессивного лечения отдается предпочтение цитотоксическим веществам (алкилирующие соединения и антиметаболиты), ориентиром для оценки их эффективности и побочных действий служит нормально пролиферирующая клеточная система.

При проведении иммуносупрессивной терапии особенно нужно помнить о возможности развития злокачественных опухолей.

3.2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Поскольку аутоиммунные заболевания имеют плохой прогноз или выраженную тенденцию к рецидивированию, то противопоказания к проведению иммуносупрессивной терапии относительные. Однако, учитывая характер действия иммуносупрессивных средств (см. раздел 2.5), особую осторожность необходимо соблюдать в следующих ситуациях:

— наличие инфекции, т. к. при проведении иммуносупрессивной терапии она может выйти из-под контроля
— предстоящие оперативные вмешательства (включая трансплантацию почек), риск которых при проведении иммуносупрессивной терапии возрастает
— недостаточная функция костного мозга (опасен цитостатический эффект иммуносупрессоров)
— снижение функции почек (дозы следует уменьшить, см. раздел 2.5) (опасность кумуляции)
— беременность или желание иметь ребенка
— нарушение функции печени, т. к. некоторые цитостатические препараты обладают выраженной гепатотоксичностью
— грубые нарушения в иммунной системе.

Следует также принимать во внимание и возраст больных. У детей и подростков к показаниям подходят более строго из-за

мутагенного, тератогенного и канцерогенного действий (см. раздел 2.5).

Нужно помнить, что при иммуносупрессивной терапии возрастает опасность развития инфекционных осложнений. В эксперименте установлена их связь с дозой препарата. Опасность представляют вирусные и грибковые инфекции, а также септические процессы. Они развиваются при наличии дефектов в клеточной и гуморальной иммунных системах или лейкопоэзе.

Если женщина, страдающая идиопатической тромбоцитопенической пурпурой или системной красной волчанкой, у которой часто наблюдаются аборты (например, из-за наклонности к кровотечениям), желает иметь ребенка, нужно воздержаться от назначения цитостатиков типа аналогов пурина, хотя именно иммуносупрессивная терапия дает шансы доносить беременность и родить в срок. И хотя имеются сообщения о рождении нормальных детей при применении этих препаратов, включая два наших собственных наблюдения, все же необходимо предупредить родителей о возможном риске.

Оценка функции почек особенно важна при применении алкилирующих соединений, т. к. они сильно кумулируются. В свою очередь задержка азотистых шлаков сопровождается иммуносупрессивным эффектом.

3.3. ОСЛОЖНЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Иммуносупрессия связана с целым рядом побочных действий или осложнений. Терапевту необходимо их знать и учитывать при составлении плана терапевтических мероприятий. При этом следует анализировать опасность как со стороны применяемых препаратов, так и со стороны заболевания. В общем необходимо отличать «иммуносупрессивные» осложнения как побочные действия веществ типа цитостатиков от цитотоксических реакций, тератогенности и канцерогенности (см. раздел 2.5). Цитотоксические реакции уменьшаются при назначении небольших доз преднизолона. Но эти данные еще не подтверждены статистическими исследованиями. В дальнейшем будут рассмотрены прежде всего осложнения, развивающиеся при применении цитостатических препаратов.

Как известно, полное подавление иммунной системы несовместимо с жизнью. В такой ситуации микробы имели бы свободный доступ в организм. Цитотоксические реакции могут быть незначительными, а иммунный дефект большим. Если при проведении иммуносупрессивной терапии страдает клеточный иммунитет, то у больного появляется склонность к вирусным инфекциям. Особенно часто наблюдаются Herpes zoster, эпидемический гепатит и бородавки вирусной этиологии.

При иммуносупрессивной терапии после трансплантации почек иммунный дефект наиболее значителен, и упомянутые осложнения бывают более выраженными. Кроме того, при транс-

Таблица 13. **Типичные побочные действия некоторых цитостатических препаратов**

Группы препаратов	Препараты	Гемопоэз			Желудочно-кишечный тракт	Печень	Легкие	Кожа	Прочие осложнения
		эритроциты	гранулоциты	тромбоциты					
Антиметаболиты	Метотрексат	+	+	+	Язвы, понос, мелена, кровавая рвота	Холестаз		Эритема	
	Меркаптопурин, азатиоприн		+	+	Язва, панкреатит	Холестаз	Отек легких		Ретинопатия синдром Рейно
Алкилирующие соединения	Циклофосфан	+	+	+	Понос	Гепатит			Цистит
	Хлорбутин	+	+	(+)					
Антибиотики	Актиномицин D	+	+	+	Язва			Меланодермия	Сердечная недостаточность
Алкалоиды	Винкристин	+	+	+				Выпадение волос	Парестезии

плантации почек и уремии развивается лейкоцитарный дефект, так что сопротивляемость к инфекциям еще более понижается. Особенно часто эти больные инфицируются Torula histolytica, Pneumocystis carinii, цитомегаловирусом, токсоплазмами, микобактериями. Возможны также глистные инвазии (стронгилоидез). При применении алкилирующих соединений могут развиваться легочный фиброз и геморрагический цистит. При предшествовавших поражениях паренхимы печени или почек могут усугубляться нарушения их функций вследствие токсического влияния цитостатиков. Это в первую очередь наблюдается при применении метотрексата и алкилирующих соединений, в то время как меркаптопурин можно продолжать давать, но в меньшей дозировке из-за опасности кумуляции. Холестатический гепатоз как осложнение терапии азатиоприном встречается редко и полностью обратим после отмены препарата. Он развивается, как правило, в течение первых месяцев лечения. Еще реже наблюдаются панкреатит и фиброз легких после приема азатиоприна. Важнейшие побочные действия наиболее часто применяемых для иммуносупрессии цитостатических препаратов представлены в табл. 13.

Риск иммуносупрессивной терапии прежде всего заключается в следующих явлениях:

1 — снижение сопротивляемости к инфекциям (вирусным, кандидозам и др.),
2 — развитие реакции «трансплантат против хозяина»,
3 — провокация злокачественных новообразований.

Объяснение дают следующие феномены:

— прерывание иммунологического контроля за клетками собственного тела
— усиление злокачественной мутации РНК-клеток при одновременной экспозиции антигена и иммуносупрессии
— развитие опухолей под влиянием вирусов вследствие нарушения защиты от онкогенных вирусов
— усиление роста опухолевых клеток у больных с трансплантированными органами.

3.4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Оценить эффективность иммуносупрессивной терапии с помощью цитостатиков трудно, т. к. она зависит от многочисленных факторов:

— генетические особенности
— состояние иммунитета (степень нарушений)
— тип антигена
— количество антигена
— частота поступления антигена
— интервал между воздействиями антигена
— длительность пребывания антигена в организме

— временное соотношение действия иммуносупрессивного препарата и антигенной стимуляции
— дозы иммуносупрессивного препарата
— вид иммуносупрессивного воздействия
— характер иммунной реакции
— степень иммунотолерантности
— побочные действия
— течение заболевания.

Практика показывает, что результаты экспериментов на животных нельзя полностью переносить на людей. Кроме того, бывает трудно оценить индивидуальные генетические особенности, а также степень нарушения иммунной толерантности и иммунитета. Не всегда известны количество, тип и частота антигенного воздействия; длительность контакта с антигеном, поэтому временные соотношения иммуносупрессивной терапии и антигенной стимуляции остаются неразрешенной проблемой.

Для контроля за лечением в динамике необходимы характерные параметры иммунных реакций немедленного и замедленного типов. Но это осуществимо в ограниченных пределах, т. к. методики пока выполняются только в специальных лабораториях. Соответственно при любом аутоиммунном заболевании перед назначением целенаправленной иммуносупрессивной терапии нужно проверить, нормальна, понижена или повышена иммунная защита, каким типом иммунных реакций (гуморальным или клеточным) обусловлено заболевание, и уточнить, какие аутоантитела специфичны для данного заболевания. Эти исследования необходимо повторять через определенные промежутки времени.

В лечении ряда аутоиммунных заболеваний вначале часто используется эмпирический подход. Эффективность терапии оценивают на основании клинических и параклинических критериев, хотя и не всегда специфических, но позволяющих судить об активности процесса. Так, часто за основной параметр принимается улучшение или сохранение функции органа. Однако такой эффект при некоторых заболеваниях выявляется относительно поздно, спустя несколько месяцев (например, при рассеянном склерозе), поэтому требуется достаточно длительный промежуток времени наблюдения за больным. Эти положения подробно будут рассмотрены в соответствующих разделах.

Мы знаем, что определенные иммунологические феномены, например положительная проба Кумбса при аутоиммунных гемолитических анемиях или антинуклеарные факторы при системной красной волчанке, сохраняются несмотря на клиническое улучшение.

Для общего представления об иммунном ответе могут быть рекомендованы следующие исследования:

гуморальный иммунитет — изогемагглютинины, титр антистрептолизина, титр бруцеллезного антигена

клеточный иммунитет	— туберкулиновая проба, кожные пробы на грибковые антигены (трихофитин), проба с ДНХБ

При наступлении ремиссии в ходе длительной терапии приходится решать вопрос, не наступила ли эта ремиссия спонтанно. Это выяснить не так просто, однако помнить об этом следует. Между тем долгожданное улучшение может быть связано и с применявшимся цитостатиком, а при замене препарата состояние больного может вновь ухудшиться. В общем судить о том, насколько терапия может улучшить прогноз заболевания, очень трудно и почти невозможно.

3.5. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Иммуносупрессивную терапию следует начинать в стационарных условиях и доверять ее врачам, имеющим опыт в этом вопросе! Однако успех во многих случаях может быть гарантирован только спустя длительный промежуток времени, поэтому врач, продолжающий лечение в амбулаторных условиях, должен тесно сотрудничать с врачом-специалистом. Об опасностях и побочных действиях этого вида терапии уже сообщалось выше (см. раздел 2.5). При динамическом наблюдении за больными, получающими иммуносупрессивные препараты, практический интерес представляют следующие исследования:

1 — контроль за количеством лейкоцитов, при падении числа лейкоцитов ниже $3 \cdot 10^9$/л (гранулоцитов — $2 \cdot 10^9$/л) при большинстве заболеваний следует уменьшить дозу препарата или вообще прекратить терапию;
2 — определение количества тромбоцитов (частое исследование при количестве тромбоцитов $\leqslant 100 \cdot 10^9$/л; критическая величина $30 \cdot 10^9$/л);
3 — исследование гемоглобина и гематокрита;
4 — контроль за функцией печени (билирубин, АлАТ, АсАТ, проба с задержкой бромсульфалеина);
5 — исследование функции почек (креатинин, азот мочевины, осадок мочи);
6 — белки сыворотки (метод электрофореза на бумаге);
7 — определение иммуноглобулинов (иммуноэлектрофорез);
8 — исследование циркулирующих аутоантител;
9 — исследование аллергических реакций замедленного типа.

Интервалы между необходимыми контрольными исследованиями представлены в табл. 14. В зависимости от конкретной ситуации они могут меняться. Дополнительные специальные исследования при важнейших аутоагрессивных заболеваниях рассмотрены в соответствующих главах.

Чтобы получить представление о функциональной способности костного мозга, его рекомендуется исследовать при некото-

Таблица 14. **Общая схема контрольных исследований в процессе иммуносупрессивной терапии**

Контрольные исследования	Перед началом лечения	Промежутки времени при длительном лечении		
		14 дней	1 мес	полгода
СОЭ	+	+		+
Гемоглобин или гематокрит	+	+		
Лейкоциты	+	+		
Тромбоциты	+	+		
Ретикулоциты	+	+		
Лейкоцитарная формула	+	+		
Осадок мочи	+	+		
Креатинин	+	+		
АсАТ	+		+	
АлАТ	+		+	
Щелочная фосфатаза	+		+	
Билирубин	+		+	
Электрофорез сыворотки	+		+	
Бромсульфалеиновая проба	+			+
Рентгенологическое обследование грудной клетки	+			+

рых заболеваниях перед началом лечения иммуносупрессивными препаратами. Как правило, угнетение функции костного мозга бывает обратимым. Однако сообщается также о смертельных исходах, которые связывают с этим осложнением. Сравнительные исследования периферической крови и костного мозга показывают, что результаты влияния иммуносупрессивной терапии цитостатиками на гемопоэз распознаются относительно поздно. Безобидное уменьшение количества гранулоцитов может внезапно перейти в агранулоцитоз. Необходимо обращать внимание также на выраженный анизоцитоз, гиперволемию и гиперхромию эритроцитов. Мы присоединяемся к мнению большинства авторов, что частые исследования костного мозга, как это требует F. Michot (1968), проводить не обязательно. Повышенная восприимчивость к инфекциям только отчасти связана с угнетением костномозгового кроветворения. При комбинированной терапии она бывает более выраженной, чем при лечении только цитостатиками. Это является следствием одновременного воздействия на различные звенья иммунной защиты (см. раздел 2.3). Поскольку инфицирование происходит определенными микроорганизмами (грибами Candida, Aspergillus, Nocardia, Histoplasma или вирусами простого герпеса, опоясывающего лишая, цитомегалии), то в начале лечения контрольные исследования нужно проводить часто. При длительном лечении большей частью достаточно тех исследований, которые приводятся в табл. 14, с теми же интервалами.

Для оценки эффективности терапии определяют циркулирующие аутоантитела, поскольку некоторые из них специфичны

для данного заболевания и позволяют судить об активности процесса. Наиболее важными специфическими аутоантителами в динамическом наблюдении за больными при проведении иммуносупрессивной терапии являются:

— аутоантитела к ДНК
— митохондриальные аутоантитела
— микросомальные аутоантитела
— ревматоидные факторы
— аутоантитела к клеточным мембранам печеночных клеток
— аутоантитела к тиреоглобулину
— аутоантитела к эритроцитам
— аутоантитела к тромбоцитам.

3.6. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Часто с самого начала терапии планируется комбинация с глюкокортикостероидами, т. к. цитостатические препараты назначаются лишь после них во вторую очередь. Эта комбинация имеет ряд преимуществ:

1 — цитостатики начинают действовать только через несколько недель,
2 — глюкокортикостероиды дают противовоспалительный эффект,
3 — благодаря возможности применения меньших доз цитостатических препаратов при таком сочетании улучшается их переносимость, и возникает меньше побочных реакций,
4 — по механизму действия эти вещества дополняют друг друга, что особенно важно при аутоиммунных заболеваниях, при которых патогенетическое значение имеют нарушения как гуморального, так и клеточного иммунитета,
5 — некоторые заболевания лучше поддаются лечению глюкокортикостероидами, чем цитостатиками.

Также может оказаться эффективной комбинация нескольких иммуносупрессивных мероприятий. Равным образом терапию можно дополнять противовоспалительными средствами. Часто сообщается, что лучший и более длительный эффект наблюдается при одновременном применении нескольких цитостатических препаратов или при их чередовании. Также благодаря альтернирующему лечению двумя или несколькими цитостатиками можно избежать развития резистентности.

При трансплантации почек (см. раздел 10.2) наиболее действенной оказалась, например, комбинация из антилимфоцитарной сыворотки, глюкокортикостероидов и азатиоприна или меркаптопурина. При опасности развития инфекции необходимо защищать организм антибиотиками или противогрибковыми средствами, а при некоторых ситуациях вводить гамма-глобулин. Если у больного наблюдались рецидивы туберкулеза, то рекомендуется изониазид по 0,4 г в течение $^1/_2$—1 года. При проведении иммуносупрессивной терапии аутоиммунных заболеваний у женщин и мужчин, способных к воспроизведению по-

томства, целесообразно назначать противозачаточные средства (см. также раздел 2.5.4), особенно механические во избежание канцерогенного эффекта химических препаратов.

Если проанализировать все детали механизма действия иммуносупрессивных медикаментов, то становится ясно, что пока невозможно воздействовать на изолированные клеточные группы и проводить селективную иммунотерапию, поэтому очень часто наибольший терапевтический эффект дает комбинированное применение иммуносупрессивных средств.

Взаимодействие медикаментов. Расщепление азатиоприна на меркаптопурин и нитроимидазольное кольцо происходит отчасти спонтанно, а частично ферментативно при участии глутатионил-S-трансферазы. Эту ферментативную реакцию тормозит Probenecid (бенемицин). Поэтому при его применении с азатиоприном уровень последнего повышается. Таким образом, не следует использовать эту комбинацию препаратов.

Так как меркаптопурин расщепляется ксантиноксидазой, то одновременное введение ее ингибитора — аллопуринола (Milurit, Zyloric, Burmadon) ведет к аккумуляции меркаптопурина и усилению токсичности. Поэтому при комбинированном лечении меркаптопурином и аллопуринолом доза аналогов пурина должна быть уменьшена на 25% по сравнению с общепринятой.

Возможны также взаимные влияния между антиметаболитами и кумариновыми производными. Механизм этого взаимодействия пока неясен. Однако при их одновременном применении доза кумаринового производного должна быть увеличена во избежание повышения показателя Квика, связанного с взаимодействием препаратов.

Список литературы

1. *Brendel W., Horf O.* Autoimmunerkrankungen. — Klinik und Therapie. Schattauer, Stuttgart, 1969.
2. *Coombs R. R. A., Grill P. H., Lachmann R.* Clinical aspects of immunology. — Blackwell, Oxford, 1974.
3. *Hopf U., Arnold W., Meyer zum Buschenfelde K. H.* Kritische Wertung humoraler Autoimmunphanomene. — Dtsch. med. Wschr., 1978, 103, 1193.
4. *Legrain M.* Prophylaxie des infections chez les maladies soumis aux medications immunosuppressives. — Sem. Hôp., 1976, 52, 1357.
5. *Majer M.* Immunosuppression und endogener viraler Re-Infekt. — Münch. med. Wschr., 1976, 118, 537.
6. *Meyer G., Nelius D., Stobbe H.* Erfassung altersabhängiger Unterschiede der zellulären Immunität mittels des Dinitrochlorbenzolepikutantests. — Z. Alternsforsch., 1975, 29, 285.
7. *Michot F.* Erfahrungen in der Langzeitbehandlung von Kollagenosen mit Azathioprin (Imuran). — Med. Klin., 1968, 63, 1262.
8. *Peller P., Goetz O.* Immunosuppression und Zytomegalievirusinfection. — Res. exp. Med., 1974, 162, 267.
9. *Puiggera W. F.* Seltene Komplikation einer immunosuppressiven Therapie: Pneumocystis carinii Pneumonia. — Wien. med. Wschr., 1976, 126, 665.
10. *Pullan C. R.* Atypical measles infections in leukemia children on immunosuppressive treatment. — Brit. Med. J., 1976, 1, 1562.
11. *Purtilo D. T., Connor D. H.* Fatal strongyloidiasis in immunosuppressed patients. — Amer. J. Med., 1974, 56, 488.

4. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

4.1. ВВЕДЕНИЕ

Открытие и изучение аутоиммунных процессов впервые проводились в области гематологических заболеваний. До настоящего времени типичными представителями аутоиммунных заболеваний являются аутоиммунные гемолитические анемии. В определенной мере они представляют собой учебную модель.

Аутоантитела и аутоиммунные заболевания эритроцитов исследованы лучше всего. Здесь удается точно распознать соотношения между серологическими данными и клинической картиной болезни. Аутоиммунные гемолитические анемии можно воспроизвести в экспериментах на животных.

Аутоцитотропный эффект аутоантител при приобретенных гемолитических анемиях доказывается тем, что аутоантитела удается фиксировать на собственных эритроцитах больного, потом элюировать с них, а затем вновь перенести на эритроциты. Их патогенное действие доказывается тем, что заболевание излечивается, если они, что часто происходит, в течении терапии исчезают [32].

Но роль играют не только антиэритроцитарные антитела. Состояние «патогенного аутоиммунитета» может быть направлено против каждого из трех видов клеток крови. В норме гемопоэтические клетки собственного организма признаются иммунокомпетентной системой как «родственные» (рис. 19). Однако при определенных патогенных условиях эта ситуация меняется. Один или несколько видов клеток крови начинают восприниматься как «чужие» (рис. 20). Это ведет к потере иммунотолерантности.

В табл. 15 представлены известные в настоящее время категории аутоантител к составным частям клеток крови и соответствующие заболевания.

Мы считаем необходимым обратить внимание клиницистов на то, что, помимо патологических состояний с известным иммунологическим механизмом поражения эритро-, грануло- и тромбоцитопоэза, существуют и другие гематологические заболевания, например пернициозная анемия и гиперглобулинемическая пурпура, в патогенезе которых иммунологические феномены играют роль лишь отчасти. До сих пор при ряде так называемых аутоиммунных заболеваний окончательно не выяснено, занимают ли иммунные реакции ведущее место в патогенезе.

Ввиду того что аутоиммунные заболевания наиболее интенсивно изучались в гематологии, в этой области медицины ранее

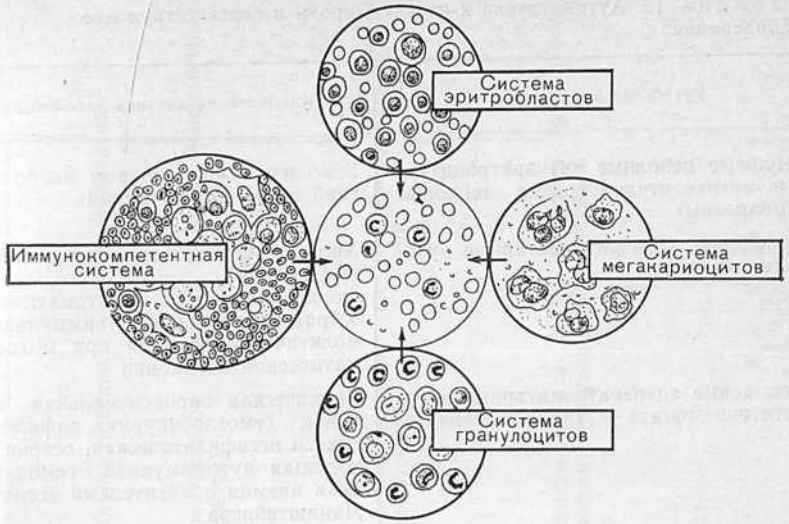


Рис. 19. Сосуществование иммунокомпетентной системы и клеток нормального гемопоэтического ряда [30].

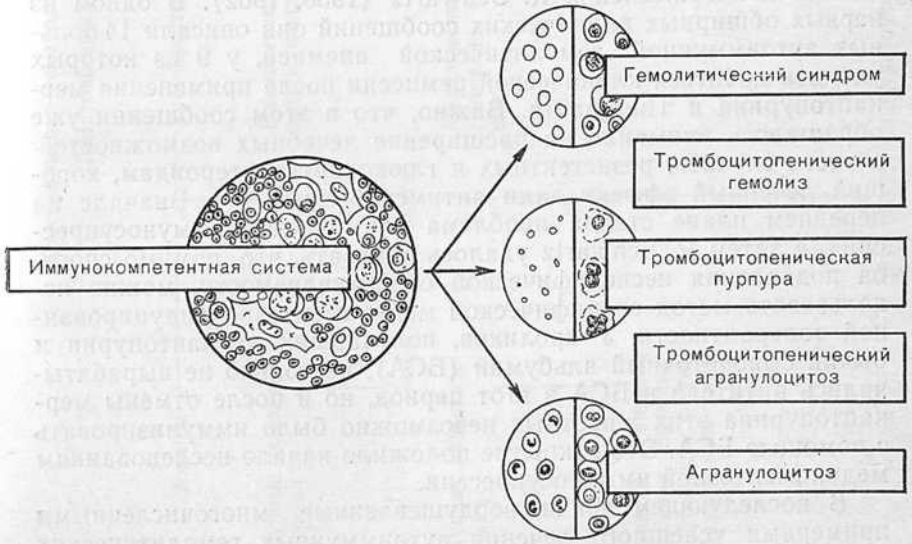


Рис. 20. Периферические гемоцитопении, обусловленные иммунными реакциями [30].

Таблица 15. **Аутоантитела к клеткам крови и соответствующие заболевания**

Категории аутоантител	Клиническая картина заболевания
Тепловые неполные антиэритроцитарные аутоантитела (редко тепловые гемолизины)	Гемолитический синдром идиопатический и симптоматический
Холодовые антиэритроцитарные аутоантитела	Хроническая болезнь холодовой агглютинации идиопатическая и симптоматическая, острая преходящая аутоиммунная гемолитическая анемия при микоплазматической пневмонии
Холодовые антиэритроцитарные аутоантитела Доната — Ландштейнера	Хроническая пароксизмальная холодовая гемоглобинурия сифилитическая и несифилитическая, острая преходящая аутоиммунная гемолитическая анемия с антителами Доната — Ландштейнера
Антилейкоцитарные аутоантитела	Лейкоцитопении (собственной клинической картины не имеют)
Антитромбоцитарные аутоантитела	Тромбоцитопеническая пурпура идиопатическая и симптоматическая

всего начали применять и широко используют в настоящее время медикаментозную иммуносупрессию, пионерами которой являются W. Dameshek и R. Schwartz (1958, 1962). В одном из первых обширных клинических сообщений они описали 14 больных аутоиммунной гемолитической анемией, у 9 из которых удалось добиться клинической ремиссии после применения меркаптопурина и Thioguanin. Важно, что в этом сообщении уже обращалось внимание на расширение лечебных возможностей: в части случаев, резистентных к глюкокортикостероидам, хороший лечебный эффект дали антиметаболиты [8]. Вначале на переднем плане стояла проблема «химической иммуносупрессии», а затем R. Schwartz удалось показать, что, помимо способа подавления неспецифической сопротивляемости, можно использовать метод специфической медикаментозно индуцированной толерантности. У кроликов, получавших меркаптопурин и бычий сывороточный альбумин (БСА), не только не вырабатывались антитела к БСА в этот период, но и после отмены меркаптопурина этих животных невозможно было иммунизировать с помощью БСА. Это открытие положило начало исследованиям медикаментозной иммуносупрессии.

В последующем врачи, воодушевленные многочисленными примерами успешного лечения аутоиммунных гемолитических анемий различными цитостатиками, стали применять химиотерапию и при других заболеваниях крови, а также для предупреждения реакций отторжения при трансплантации костного

Классификация гематологических аутоиммунных заболеваний

мозга. Этот метод нашел применение в первую очередь при аутоиммунных заболеваниях крови с приводимыми в табл. 15 категориями аутоантител, как это представлено на схеме.

Иммуносупрессивная терапия бывает особенно действенной в одних случаях, а в других — менее эффективной. При некоторых редко встречающихся иммунных заболеваниях (например, гиперглобулинемической пурпуре, пароксизмальной холодовой гемоглобинурии с битермическими гемолизинами) клинических наблюдений пока недостаточно, чтобы сделать определенный вывод о лечебном эффекте иммуносупрессивной терапии. При других гематологических заболеваниях единичные попытки применения иммуносупрессивных средств также проходили с переменным успехом, хотя аутоиммунный генез заболеваний был подтвержден далеко не всегда.

На основании полученного опыта можно сделать вывод, что медикаментозная иммуносупрессия показана при следующих гематологических заболеваниях:

— аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми аутоантителами
— хроническая идиопатическая болезнь холодовой агглютинации
— идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)
— синдром Эванса
— апластическая анемия аутоиммунной природы или панмиелофтиз.

Предпосылками для применения иммуносупрессивных средств, по A. Videbaek (1976), являются:

— точная диагностика заболевания
— хорошо определяемые параметры активности заболевания (лабораторные, клинические)
— влияние иммуносупрессивной терапии на активность процесса
— значение иммунных процессов в этиопатогенезе заболевания
— хорошее знание фармакокинетики цитостатиков
— риск терапии не должен превышать отрицательных последствий ее неприменения.

4.2. АУТОИММУННЫЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Аутоиммунный гемолитический синдром представляет собой большей частью хроническое заболевание с острыми и подострыми гемолитическими кризами. Степень выраженности клинических симптомов колеблется от скрытого компенсированного гемолиза с ретикулоцитозом до гемолитической анемии вследствие укорочения продолжительности жизни эритроцитов и тяжелой гемолитической желтухи со спленомегалией. Отграничение от корпускулярного гемолиза удается при обнаружении антиэритроцитарных аутоантител.

Классификация аутоиммунного гемолитического синдрома:

Приобретенные гемолитические анемии с тепловыми аутоантителами (IgG)

Идиопатическая
Симптоматическая (при лимфопролиферативных заболеваниях: лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз, при коллагенозах, инфекциях, тератомах, опухолях)
Медикаментозная (α-метилдофа, элениум, мефенаминовая кислота, метиндол, хинидин и др.).

Приобретенные гемолитические анемии с холодовыми аутоантителами (IgM)

Острая гемолитическая (поликлональные IgM)
при инфекциях (микоплазматические пневмонии, инфекционный мононуклеоз, грипп и др.)
Хроническая болезнь холодовой агглютинации (Acrocyanosis haemapatica)
идиопатическая (моноклональные IgM)
симптоматическая (при лимфопролиферативных заболеваниях)

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия с битермическими холодовыми гемолизинами (антитела Доната — Ландштейнера, IgG)

Острая (при вирусных инфекциях, особенно инфлуэнце, кори, эпидемическом паратите)
Хроническая
идиопатическая
симптоматическая (врожденный или третичный сифилис)

Для терапии аутоиммунных гемолитических анемий важны ответы на следующие вопросы:
— острое или хроническое течение?
— идиопатическая или вторичная анемия?
— прогноз?
— возраст?
— механизм гемолиза?

Часть аутоиммунных гемолитических анемий протекает остро, но через несколько недель или месяцев наступает выздоровление. B. Pirofsky (1969) обследовал 234 таких больных и в 82% случаев выявил вторичный гемолиз, причем основными заболеваниями были злокачественная лимфома, хронический лимфолейкоз, инфекции и системная красная волчанка. B. Habibi и сотр. (1974), обследовавшие детей, придерживаются другого мнения. В 70% случаев они установили идиопатические формы. При инфекциях быстрее всего прекращает гемолиз антибактериальная терапия.

Мишеневидные эритроциты удается легко изолировать и исследовать. Присоединение к ним аутоантител и последующий гемолиз происходят большей частью внутри сосудов. Если эритроцит меняет свою форму, т. е. превращается в сфероцит, то он, как правило, разрушается в селезенке.

Особенной активностью моноцитарно-макрофагальной системы в селезенке и восстановлением клеточных клонов, продуцирующих аутоантитела в этом органе, объясняют причину эффективности спленэктомии при этом гемолитическом синдроме.

4.2.1. Аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми аутоантителами

Эта форма гемолитических анемий характеризуется большей частью выраженной анемией (резко укорочена продолжительность жизни эритроцитов), преимущественно незначительной желтухой, выраженными компенсирующими гемолиз эритроцитов процессами (гиперплазия эритроцитарного ростка, ретикулоцитоз), спленомегалией и присутствием неполных тепловых аутоантител типов 7S-IgG и редко IgA. Серологическими особенностями этой формы является наличие холодовых агглютининов, реже монотермических холодовых гемолизинов, а также не связанных с эритроцитами эритроцитотропных сывороточных факторов (положительный непрямой антиглобулиновый тест) в период острого начала или криза заболевания.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми аутоантителами является не только наиболее частым гематологическим аутоиммунным заболеванием (частота приблизительно от 1 : 10 000 до 1 : 50 000), но и болезнью крови, в иммуносупрессивной терапии которой приобретен наибольший опыт.

Предпосылкой для лечения является точное серологическое дифференцирование [39] путем

— прямой и непрямой пробы Кумбса или в необходимых случаях ее модификации (папаиновая проба)
— обнаружения монотермических и бифазных гемолизинов
— определения холодовых агглютининов (служит, кроме того, для диагностики имеющихся или непосредственно угрожающих гемолитических кризов!)
— определения содержания IgM.

Для определения показаний к лечению и контроля в его период необходимы следующие параметры:

— гемоглобин, гематокрит
— гемоглобин Е
— ретикулоциты
— билирубин сыворотки
— СОЭ
— мазок крови (полихромазия)
— продолжительность жизни эритроцитов (метод ^{51}Cr)
— место распада эритроцитов
— зонография, размеры селезенки.

Целесообразно предварительное исследование костного мозга, главным образом для определения популяции эритроцитов.

На переднем плане лечебных мероприятий стоят терапия глюкокортикостероидами и спленэктомия. По данным обобщенной международной статистики J. A. Horster (1971), в 6,8% случаев достигнуто клиническое выздоровление, в 31,7% наступила длительная ремиссия, в 51% — ремиссия в период лечения и только 10,5% случаев эффекта не получено. Для последней группы лечебные возможности были расширены за счет

применения цитостатических иммуносупрессивных препаратов. Несмотря на то что гемолитические анемии с тепловыми аутоантителами являются элементарным примером аутоиммунных заболеваний, в лечении которых иммуносупрессивными цитостатическими препаратами прежде, чем других форм, был получен большой успех, этот метод распространяется довольно медленно. Но правомочность и необходимость клинического применения (и испытания) иммуносупрессивных препаратов при этом заболевании определяется уже на основании знания пределов возможностей современной терапии [38]: неэффективность глюкокортикостероидов и/или спленэктомии, противопоказания к их применению или осложнения при их использовании, трансфузионные осложнения. При определении показаний к интенсивной терапии важно различать острые и хронические формы заболевания, т. к. острые формы имеют тенденцию к спонтанным ремиссиям и выздоровлению, которое регистрируют почти в 90% случаев. Различить эти формы не так просто, однако изучение анамнеза позволяет, как правило, прийти к правильному заключению. Острый гемолиз нередко может сопутствовать рецидивирующему тромбофлебиту, хроническому пиелонефриту и другим острым и хроническим инфекциям или провоцироваться ими. Информацию дает также динамика сывороточных факторов, особенно положительный титр холодовых агглютининов.

При острой аутоиммунной гемолитической анемии достаточно эффективна глюкокортикостероидная терапия на протяжении нескольких недель. Начальная доза преднизолона — 100 мг в/в или 100—200 мг внутрь. Трансфузии крови, как и при хроническом течении, показаны только при крайних степенях анемии, лучше в виде отмытых эритроцитов, при одновременном назначении больших доз глюкокортикостероидов с целью предотвращения активации гемолитических процессов, зависящей от комплемента. Кроме того, до начала иммуносупрессивной химиотерапии необходимо тщательно исключить симптоматический характер гемолитической анемии (см. раздел 4.2.2).

При хронической аутоиммунной гемолитической анемии нужно также вначале попытаться добиться ремиссии при помощи средних или больших доз глюкокортикостероидов, а затем перейти на поддерживающую терапию малыми дозами, которые не вызывают синдрома Кушинга (табл. 16). При отсутствии эффекта показана спленэктомия.

Цитостатические препараты необходимо назначать, если несколько попыток уменьшить дозу глюкокортикостероидов не принесли успеха или, что часто наблюдается, при развитии осложнений и при противопоказаниях к глюкокортикостероидной терапии. По нынешним данным, почти в каждом третьем случае неэффективности глюкокортикостероидов или спленэктомии ремиссия наступила благодаря применению иммуносупрес-

Таблица 16. **Схемы лечения аутоиммунных гемолитических анемий с помощью преднизолона**

Недели	При начале лечения с 200 мг				При начале лечения со 100 мг			
1-я	200	200	200		100	100	100	
	150	150	150	150	80	80	80	80
2-я	100	100	100		50	50	50	
	100	100	100	100	50	50	50	50
3-я	75	75	75		30	30	30	
	75	75	75	75	30	30	30	30
4-я	50	50	50		20	20	20	
	30	30	30	30	20	20	20	20
5-я	20	20	20		Ударная доза или длительная терапия: 10—25 мг/сут			
	20	20	20	20				
6-я	Ударная доза или длительная терапия: 10—25 мг/сут							

сивных препаратов [38]. Если при лечении цитостатиками в течение 2 мес ремиссии не удалось достигнуть, то показана спленэктомия (если она не была произведена раньше).

Показания к иммуносупрессивной терапии при аутоиммунных гемолитических анемиях:

— резистентность к глюкокортикостероидам (10% всех случаев)
— отсутствие эффекта спленэктомии
— наличие противопоказаний к терапии глюкокортикостероидами (сахарный диабет, язвы желудочно-кишечного тракта, выраженный остеопороз, склонность к тромбозам, гипертония)
— противопоказания к спленэктомии
— непереносимость высоких доз глюкокортикостероидов при длительной терапии (иммуносупрессанты назначаются с целью уменьшения дозы стероидных гормонов, чтобы предотвратить или уменьшить побочные действия или осложнения длительного лечения массивными дозами глюкокортикостероидов)
— подготовка к спленэктомии или ее проведение в период приема больным низких доз глюкокортикостероидов.

Некоторые авторы [11] советуют с самого начала сочетать лечение (за исключением детей) глюкокортикостероидами с аналогами пурина. Спленэктомия при этом отступает на второй план. Только в 40—50% случаев можно ожидать заметного улучшения. Успех часто бывает кратковременным, особенно если спленэктомия проведена слишком поздно. Предварительно нужно определить показатель распада эритроцитов (селезеночно-печеночный коэффициент), чтобы точно установить, является ли селезенка основным местом распада эритроцитов.

Таблица 17. **Результаты длительной терапии азатиоприном (А) или меркаптопурином (М) больных аутоиммунной гемолитической анемией с тепловыми аутоантителами**

№ случая	Возраст, годы	Пол	Терапия преднизолоном					Иммуносупрессивная терапия				
			Hb, г/100 мл	ретикулоциты	проба Кумбса	действие	побочные действия или противопоказания	препарат	Hb, г/100 мл	ретикулоциты	проба Кумбса	действие
1	47	ж	10,7	362 400	+	(+)	Синдром Кушинга, остеопороз с переломами, сахарный диабет, пиелонефрит	М	15,0	126 300	+	+
2	15	ж	3,9	400 400	+	(+)	Синдром Кушинга, пиелонефрит	А	11,4	38 900	+	+
3	35	ж	9,7	886 920	+	∅	Синдром Кушинга	М	6,2	1 186 500	+	∅
4	49	ж	11,9	483 000	+	+	Пиелонефрит, блуждающая почка	А	12,5	94 380	∅	+
5	45	ж	5,3	192 930	+	+	Синдром Кушинга, прогрессирующая варикозная язва голени	М	8,0	201 280	∅	(+)
6	62	ж	4,8	181 000	+	(+)		М	13,5	48 000	∅	+
7	60	ж	8,8	333 000	+	+	Синдром Кушинга	М	13,1	174 340	∅	+
8	57	м	10,6	752 400	+	(+)	Синдром Кушинга	М	11,2	94 400	+	(+)
9	65	м	9,2	1 250 000	+	∅	Фурункулез, сепсис	М	11,8	620 000	∅	+

Противопоказания к иммуносупрессивной терапии (см. раздел 3.2). Кроме того, цитостатические иммуносупрессивные средства не показаны при острой аутоиммунной гемолитической анемии, которая, как упоминалось выше, имеет выраженную тенденцию к спонтанной ремиссии. При симптоматических аутоиммунных гемолитических (аутоаллергических) и медикаментозных анемиях необходимо исключить аллерген и лечить основное заболевание и только в особых случаях требуется иммуносупрессивная цитостатическая терапия. Исключение составляет симптоматический гемолиз при других аутоиммунных заболеваниях, например, при системной красной волчанке (см. раздел 5.4).

Относительным противопоказанием является детский возраст вплоть до окончания роста, т. к. под влиянием цитостатических препаратов могут произойти его нарушения, не говоря о мутагенном и канцерогенном свойствах этих средств.

Рекомендации по лечению. Среди цитостатических препаратов, применяемых для лечения гемолитических анемий, на первом месте стоят антиметаболиты: меркаптопурин и азатиоприн. Иногда в литературе сообщается об успешном применении актиномицина С и АЛГ. Правда, для сравнительных исследований можно применять и другие цитостатические средства.

Во время гемолитического криза при неэффективности терапии глюкокортикостероидами в высоких дозах и цитостатиками на короткое время показан гепарин, который, вероятно, тоже обладает иммуносупрессивным свойством, главным образом благодаря своему антикомплементарному действию (см. раздел 2.4.3). Вначале его нужно вводить внутривенно в высоких дозах.

У нас имеются отдаленные результаты лечения иммуносупрессивными препаратами нескольких больных аутоиммунной гемолитической анемией с тепловыми аутоантителами (табл. 17). Меркаптопурин и азатиоприн были назначены после того, как лечение глюкокортикостероидами не дало результатов и было прекращено из-за тяжелых побочных действий. В 1 случае были неэффективны даже глюкокортикостероиды и спленэктомия. У 6 из 9 больных после иммуносупрессивной терапии спустя 1—4 года был отмечен хороший терапевтический эффект, и только в 1 случае не обнаружено выраженного влияния на гемолитический синдром. У этого же больного оказалась неэффективной и спленэктомия, проведенная позднее. У 2 больных лечение меркаптопурином приходилось на короткое время прерывать из-за раздражения желудка. В общем при проведении иммуносупрессивной терапии цитостатиками при аутоиммунных гемолитических анемиях рассчитывать на успех можно в 80% случаев.

Некоторые из этих наблюдений в качестве клинических примеров представлены на рис. 21, 22, 23.

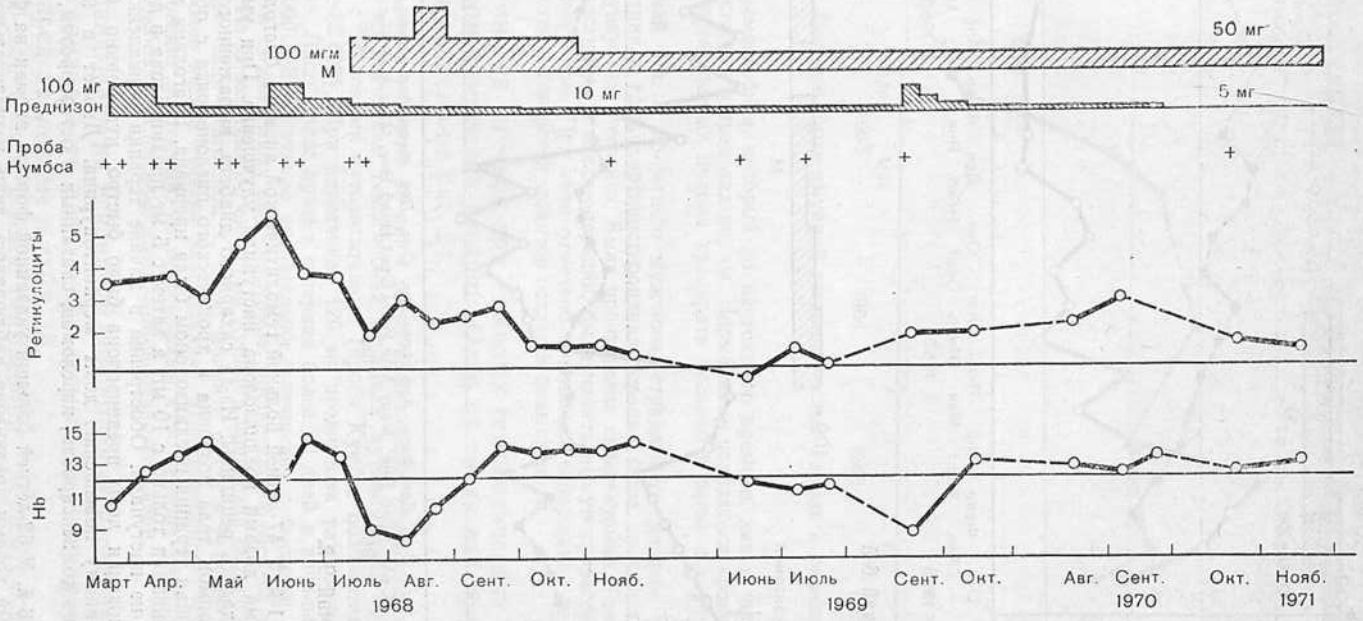


Рис. 21. Случай 1-й (см. табл. 17).

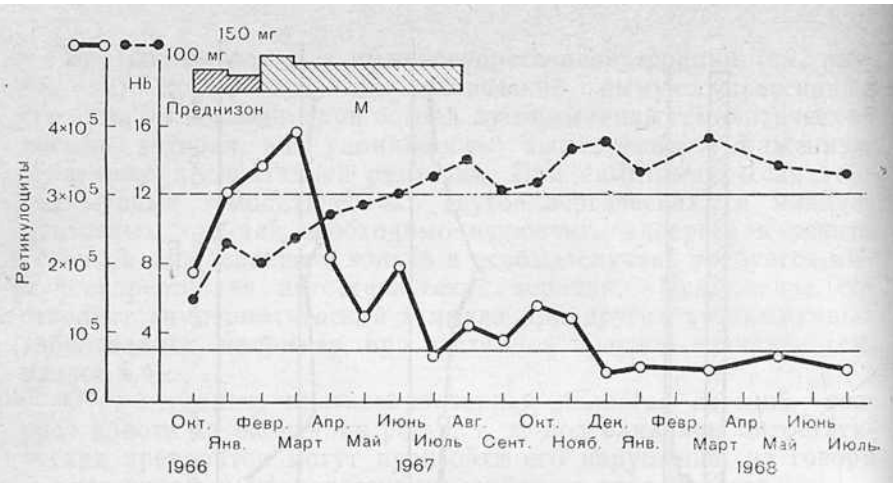


Рис. 22. Случай 6-й

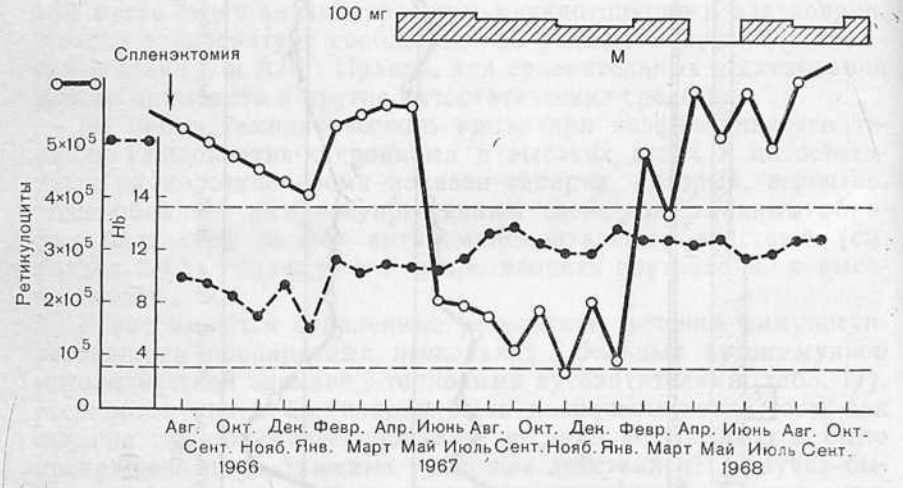


Рис. 23. Случай 9-й.

Случай 1-й. У 47-летней больной гемолитической анемией благодаря лечению высокими дозами преднизолона наступило улучшение. При уменьшении дозы наблюдались рецидивы. Из-за сахарного диабета, выраженного остеопороза с переломом тела позвонка и хронического пиелонефрита с обострениями эффективная терапия преднизолоном была прервана. Благодаря меркалейкину в комбинации только с 10 мг, а затем с 5 мг преднизолона в день рецидивы более не наступали. Обострение в начале терапии меркалейкином при быстром снижении дозы преднизолона было быстро купировано благодаря кратковременному повышению дозы меркаптопурина. Диабет в настоящее время хорошо компенсирован, переломов, связанных с остеопорозом, более не происходит.

Случай 6-й. У 62-летней больной указанной формой анемии на фоне терапии большими дозами преднизона наблюдалось лишь незначительное влияние на гемолиз. Благодаря 150 мг меркаптопурина было отмечено повышение

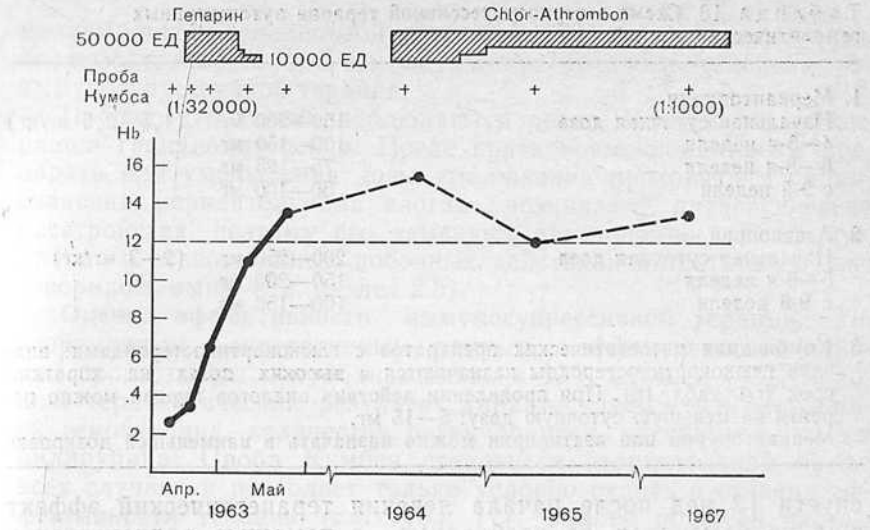


Рис. 24. Лечение аутоиммунной гемолитической анемии с помощью гепарина.

уровня гемоглобина, который до настоящего времени, как и число ретикулоцитов, остается в пределах нормы. Нормальные показатели крови сохранились и после прекращения приема препарата больной в связи с хорошим самочувствием.

Случай 9-й. У 65-летнего мужчины, страдавшего данным заболеванием, неэффективная глюкокортикостероидная терапия была прервана из-за развития фурункулеза и сепсиса. Была произведена спленэктомия. Так как улучшения не наступило и после операции, была начата иммуносупрессивная терапия меркаптопурином. При этом отмечено повышение содержания гемоглобина до нормы, хотя число ретикулоцитов остается повышенным.

Во многих случаях при тяжелых гемолитических кризах мы с успехом применяли гепарин. Одно из таких наблюдений кратко представлено на рис. 24.

Больная в возрасте 25 лет с резко выраженным гемолизом и угрожающе низкими показателями гемоглобина страдала аутоиммунной гемолитической анемией с тепловыми аутоантителами (проба Кумбса положительна в разведении 1 : 32 000). При назначении 120 мг преднизона улучшения вначале не наступило. Лишь после приема гепарина более 20 дней в начальной суточной дозе 50 000 ЕД наступило значительное улучшение с быстрым уменьшением гемолиза и свойственных ему симптомов, постепенно повысился уровень гемоглобина. Из-за экзогенного синдрома Кушинга преднизон был позднее отменен и назначен Chlor-Athrombon. С этого момента почти в течение 5 лет наблюдается более легкое течение заболевания. При повторном гемолитическом кризе проведен повторный, но безуспешный курс лечения гепарином, так что снова потребовались высокие дозы глюкокортикостероидов.

В заключение на основании современных исследований можно порекомендовать следующие схемы иммуносупрессивной терапии, представленные в табл. 18.

Если длительное время гемоглобин держится в пределах 11 г/100 мл, можно попытаться отменить медикамент. Но если

Таблица 18. **Схема иммуносупрессивной терапии аутоиммунных гемолитических анемий**

1. Меркаптопурин		
Начальная суточная доза	150—200 мг	(1,5—2,5 мг/кг)
4—5-я неделя	100—150 мг	
6—8-я неделя	75—125 мг	
с 9-й недели	50—100 мг	
2. Азатиоприн		
Начальная суточная доза	200—250 мг	(2—3 мг/кг)
5—8-я неделя	150—200 мг	
с 9-й недели	100—150 мг	

3. Комбинация цитостатических препаратов с глюкокортикостероидами: вначале глюкокортикостероиды назначаются в высоких дозах на короткий срок (см. табл. 16). При проявлении действия аналогов пурина можно перейти на меньшую суточную дозу: 5—15 мг.
Меркаптопурин или азатиоприн можно назначать в наименьшей дозировке

спустя 12 нед после начала лечения терапевтический эффект еще не наметился, то необходимо с помощью радиоизотопов определить место наибольшего разрушения эритроцитов, и если таковым является селезенка, произвести спленэктомию. Перед спленэктомией следует прервать лечение на 14 дней.

Динамическое наблюдение и побочные действия. О предпосылках к проведению иммуносупрессивной терапии, включая минимальную программу лабораторных исследований при аутоиммунных гемолитических анемиях, говорится далее.

Мы всегда начинаем лечение только в стационарных условиях и, лишь снизив дозы препаратов до поддерживающих, продолжаем его амбулаторно. Такую тактику в настоящее время можно рекомендовать повсеместно. Необходимые в процессе лечения лабораторные исследования представлены в табл. 19, кроме таких показателей, как СОЭ, данные анализа мочи, включая бактериологическое исследование мочи и определение

Таблица 19. **Лабораторный контроль при иммуносупрессивной терапии аутоиммунных гемолитических анемий**

Показатели	Периодичность исследований			
	в начале лечения		при длительном лечении	
	2 раза в неделю	1 раз в неделю	1 раз в неделю	каждые 14 дней
Гемоглобин	+		+	
Ретикулоциты	+		+	
ЛДГ		+		+
Проба Кумбса		+		+
Лейкоциты	+		+	
Тромбоциты	+		+	
Билирубин		+		+

максимальной канальцевой экскреции, т. к. контроль за ними предусматривается при гемолитических анемиях независимо от иммуносупрессивной терапии.

Побочные действия наблюдаются редко. Чаще всего развивается гранулоцитопения. После кратковременной отмены препарата или уменьшения дозы эти явления проходят. При назначении меркаптопурина иногда возникают диспепсические расстройства, поэтому его заменяют азатиоприном. Более подробно о всевозможных побочных действиях цитостатиков уже говорилось выше (см. раздел 2.5).

Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии. По современным литературным данным, эффективность терапии прогнозируется приблизительно в 80% случаев [44]. Хороший терапевтический результат характеризуется нормализацией гемоглобина, количества ретикулоцитов, активности ЛДГ и билирубина. Проба Кумбса становится отрицательной не во всех случаях и позволяет только условно судить о степени эффективности терапии (см. табл. 17). Однако большей частью удается зарегистрировать выраженное падение ее титра. Как удовлетворительный результат расцениваются четкое повышение уровня гемоглобина, соответствующее падение числа ретикулоцитов и активности ЛДГ, а также нормализация билирубина сыворотки. Если через несколько месяцев после начала лечения нормальное число ретикулоцитов сочетается с показателями гемоглобина не менее 11 г/100 мл и/или гематокрита 35 об.%, то можно значительно уменьшить дозу препарата или отменить его совсем. При рецидивах вновь нужно назначать цитостатические препараты или увеличивать их дозу. Если через несколько месяцев терапевтический эффект не наступит, то показана спленэктомия. Предварительно следует произвести сцинтиграфию, определить показатель распада эритроцитов в селезенке и печени и высчитать селезеночно-печеночный коэффициент.

4.2.2. Симптоматические аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми аутоантителами

Симптоматическими или вторичными анемиями с тепловыми аутоантителами называются такие, которые развиваются на фоне других нозологических заболеваний [33]. Их доля среди анемий с тепловыми аутоантителами составляет 30—40%. В основе их, вероятно, лежит этиологический принцип, аналогичный таковому при идиопатических анемиях.

Заболевания, при которых развиваются такого рода анемии, довольно разнообразны. В табл. 20 представлена их классификация, разработанная в 1970 г. H. Schubothe. Особенно важно помнить, что в группе страданий с частично автономным аномальным состоянием иммунитета аутоиммунные гемолитические анемии чаще всего развиваются при системной

Таблица 20. **Классификация симптоматических аутоиммунных гемолитических анемий с тепловыми аутоантителами**

А. Пролиферативные заболевания лимфоидной ретикулярной плазматической и миелоцитарной тканей
   1. Хронический лимфолейкоз
   2. Лимфо- и ретикулосаркома
   3. Болезнь Ходжкина
   4. Хронический миелолейкоз
   5. Плазмоцитома
   6. Болезнь Вальденстрема
   7. Опухоли яичников (большей частью тератомы, иногда образование аутоантител из иммуноцитов тератомы по типу реакции «трансплантат против хозяина»)

Б. Заболевания с отчасти автономным, аномальным состоянием иммунитета
   1. Системная красная волчанка
   2. Язвенный колит
   3. Болезнь Бека (саркоидоз)
   4. Гипогаммаглобулинемия

В. Заболевания, которые провоцируют интолерантный иммунный ответ у больных с особой предрасположенностью
   1. Вирусные заболевания (грипп, Коксаки, корь, простой герпес, гепатит)
   2. Метастазирующий рак

Г. Медикаментозная аутоиммунная анемия с тепловыми антителами (лечение с использованием α-метилдофа)

красной волчанке. При этом аутоиммунном заболевании тепловые аутоантитела являются факультативной, но довольно частой находкой в период активности процесса.

Гемолитическая анемия иногда является настолько ведущим синдромом болезни, что проявления основного заболевания как бы отступают на задний план или подтверждаются только при исследовании антител к ДНК и другими серологическими исследованиями. Другие заболевания этой группы, при которых часто развивается симптоматическая аутоиммунная гемолитическая анемия, в настоящее время также причисляются к аутоиммунным, например, язвенный колит (см. раздел 7.5.1) и болезнь Бека (см. раздел 9.3). Следует указать, что при язвенном колите из-за нередко встречающейся постгеморрагической анемии с ретикулоцитозом (кишечные кровотечения) часто не распознается аутоиммунный характер анемии.

В терапии симптоматических аутоиммунных гемолитических анемий на первом плане стоит лечение основного заболевания. Течение анемии зависит от основного страдания. При излечении больных от опухоли яичника, инфекций, при отмене α-метилдофа гемолитическая анемия проходит. Однако она может оказать решающее влияние на течение основного заболевания, особенно при хроническом лимфолейкозе и системной красной волчанке. В этих случаях показана иммуносупрессивная терапия цитостатиками по принципу лечения аутоиммунных гемолитических анемий (см. раздел 4.2.1.3).

Симптоматические гемолитические анемии при аутоиммунных заболеваниях, особенно при системной красной волчанке и

других коллагенозах, а также язвенном колите, часто можно расценивать как признак высокой активности процесса, что и является показанием к интенсивной иммуносупрессивной терапии. Предпосылкой для лечения также является точная серологическая диагностика с обнаружением антиэритроцитарных тепловых аутоантител (правда, иногда находят и холодовые агглютинины), как и при других аутоиммунных анемиях.

4.3. ХРОНИЧЕСКАЯ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ХОЛОДОВОЙ АГГЛЮТИНАЦИИ

Хроническая идиопатическая болезнь холодовой агглютинации является приобретенной гемолитической анемией, обусловленной антиэритроцитарными аутоантителами типа холодовых агглютининов. Речь идет об аномальных макроглобулинах, которые агглютинируют собственные эритроциты больного и вызывают их распад. Из-за аутоцитотропного патогенного действия холодовых агглютининов — макроглобулинов — идиопатическая хроническая болезнь холодовой агглютинации является одновременно парапротеинозом и аутоиммунным заболеванием [33]. Предполагают, что причиной страдания является пролиферация клеток, которые способны продуцировать активный на холоду агглютинин в относительно большом количестве. В выраженной форме это заболевание встречается очень редко.

Предпосылкой для лечения является точная клиническая и дифференциальная серологическая диагностика с учетом по меньшей мере следующих параметров:

— выявление акроцианоза и гемоглобинурии, обусловленных холодом
— гемоглобин и гематокрит
— гемоглобин Е
— ретикулоциты
— мазок крови (кровь плохо размазывается по стеклу из-за агглютинации эритроцитов)
— билирубин сыворотки
— СОЭ
— исследование костного мозга
— холодовая проба
— пальцевая проба по H. Schubote (1969)
— определение титра холодовых агглютининов
— обнаружение монотермических и бифазных гемолизинов
— прямая и непрямая пробы Кумбса
— электрофорез белков сыворотки
— иммуноэлектрофорез
(—исследование ультрацентрифугата сыворотки для определения макроглобулинов).

Показания к иммуносупрессивной терапии возникают тогда, когда титры холодовых агглютининов превышают 1000, а холодовых гемолизинов — 8, и при выраженных клинических симп-

томах: акроцианозе, появляющемся на холоде и исчезающем в тепле, а также гемолитической анемии (показатели гемоглобина ниже 10 г/100 мл с ретикулоцитозом и гипербилирубинемией [11]).

W. Hich (1971) придерживается мнения, что защиты от холода (за исключением легких случаев), как правило, недостаточно, и больных практически всегда следует госпитализировать или наблюдать за ними на дому. Поэтому он рекомендует в каждом случае попытаться провести лечение хлорбутином или циклофосфаном.

При дифференциальной диагностике необходимо прежде всего исключить симптоматические острые, большей частью не требующие лечения, и симптоматические хронические формы гемолитических анемий с холодовыми агглютининами, а также болезнь Рейно.

Помимо строгой профилактики локального и общего охлаждения, многообещающей в наши дни представляется терапия цитостатическими препаратами.

Глюкокортикостероиды и спленэктомия неэффективны!

Противопоказания к иммуносупрессивной терапии такие же, как и при других заболеваниях (см. раздел 3.2). Кроме того, как уже упоминалось, этого вида лечения не требуют прогностически благоприятные острые и симптоматические хронические варианты, при которых нужно воздействовать на основной процесс. Именно из-за хронического и длительного течения заболевания у лиц пожилого возраста иммуносупрессивная терапия имеет лишь относительные показания при условии достаточной защиты организма от охлаждения.

Лечебные рекомендации. В настоящее время результаты цитостатического лечения не очень обнадеживают, однако оно представляет собой единственную возможность этиотропной терапии.

Лучший эффект, как и при болезни Вальденстрема, дают алкилирующие соединения, особенно циклофосфан и хлорбутин, в то время как зарекомендовавшие себя при аутоиммунных гемолитических анемиях с тепловыми аутоантителами антиметаболиты меркаптопурин и азатиоприн не приносят очевидного успеха [7, 32, 38]. Суточная доза циклофосфана вначале должна составлять 200 мг. При существенном снижении титра холодовых агглютининов, а также клиническом улучшении могут применяться меньшие дозы для длительной терапии: 50—200 мг.

Хлорбутин вначале назначают в суточной дозе 6—10 мг, а поддерживающая доза составляет 2—4 мг.

Уровень поддерживающей дозы обоих медикаментов в основном зависит от числа лейкоцитов крови, определяемого в процессе лечения. При лечении циклофосфаном вначале назначается ударная доза 20 мг/кг в/в, а затем после нормализации числа лейкоцитов препарат назначается внутрь. При отсутствии те-

рапевтического эффекта через 3 мес после начала лечения можно попытаться применить другие алкилирующие вещества.

Иммуносупрессивная терапия при хронической болезни холодовой агглютинации продолжается длительно: 10 и более лет, если не возникают побочные проявления.

Из тех же соображений, что и при макроглобулинемии Вальденстрема, можно назначить пеницилламин, который вступает в реакцию с дисульфидными мостиками макроглобулинов (см. раздел 2.4.3). Так как препарат, вероятно, не воздействует на места образования патологических протеинов, то его применение можно рассматривать как симптоматическое лечение.

По существу действие пеницилламина на патологические протеины при болезни холодовой агглютинации выявляется in vitro [31, 33 и др.]. In vivo, однако, убедительного успеха добиться не удалось [33], в этой работе сообщается и о других наблюдениях. Препарат не обеспечивает такого уровня в крови действующего вещества, который необходим для деполимеризации циркулирующих холодовых агглютининов. Поэтому пеницилламин не может быть рекомендован для лечения. Правда, еще обсуждается целесообразность его применения коротким курсом при острых ситуациях, особенно церебральных и прочих нарушениях циркуляции [31, 38]. Спленэктомия неэффективна. При острых нарушениях кровообращения целесообразно проводить плазмаферез для удаления холодовых антител.

Трансфузию отмытых эритроцитов проводят только при выраженной анемии по жизненным показаниям, причем предварительно внутривенно должен быть введен преднизолон. Если титр холодовых агглютининов в течение 3-месячного курса терапии падает не более чем на 3—4 ступени, то лечение алкилирующими соединениями должно быть прекращено.

Динамическое наблюдение и побочные действия. Наряду с общепринятыми требуются следующие исследования:

— титр холодовых агглютининов
— электрофорез белков сыворотки
— иммуноэлектрофорез
— исследование костного мозга.

Исследования проводят сначала через 1 нед, а затем через 1 мес, за исключением исследований иммуноэлектрофореза и пунктата костного мозга. Из-за длительного периода лечения эти исследования необходимы на протяжении нескольких лет.

Из-за применения преимущественно алкилирующих соединений может развиваться угнетение костномозгового кроветворения, а при недостаточном поступлении жидкости в организм — геморрагический цистит. Большей частью эти явления можно устранить путем временного прекращения приема препарата или уменьшения дозы.

Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии. Основным мероприятием при этом заболевании является защита от

холода. Это нужно предусматривать при оценке результативности терапии. О специфическом эффекте свидетельствует только падение титра холодовых агглютининов-гемолизинов. Повышение уровня гемоглобина и ретикулоцитов, свидетельствующее о клиническом улучшении, — не специфический показатель.

4.4. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) (идиопатической или иммунной тромбоцитопенией) называется приобретенная, чаще хроническая, реже острая, кровоточивость, обусловленная изолированной тромбоцитопенией, связанной, по-видимому, с деструкцией тромбоцитов под влиянием аутоантител.

Заболевание характеризуется кровоизлияниями в кожу в виде петехий, а также экхимозов или кровоподтеков. Как правило, наблюдаются кровотечения из слизистых оболочек носоглотки, желудочно-кишечного тракта или мочеполовой системы (мелена, гематурия, метроррагии, меноррагии). Кровоизлияния во внутренние органы обнаруживаются с трудом или не распознаются вообще. Необходимо помнить о возможности кровоизлияния в глазное дно и мозг. Обильные кровотечения из органов при ИТП встречаются реже, чем при тромбоцитопении, вследствие нарушения образования тромбоцитов (прежде всего при угнетении костномозгового кроветворения).

Выраженное увеличение селезенки бывает редко. Число тромбоцитов понижается у большинства больных ниже $50 \cdot 10^9$/л. Наряду с разрушением тромбоцитов удается обнаружить также морфологические и функциональные изменения в пробе на подвижность тромбоцитов или при изучении мазка крови. Число мегакариоцитов в костном мозге преимущественно повышено, реже в нормальных пределах. Предстадии мегакариоцитов с базофильной цитоплазмой указывают на усиленный обмен веществ в этой клеточной системе.

Длительность кровотечения большей частью увеличена. Тромбоэластограмма изменена типичным образом, время свертывания крови в норме, плазменные факторы свертывания компенсаторно увеличены. Резистентность капилляров понижена: положительные пробы жгута Румпеля — Лееде и щипка.

Почти в половине случаев ИТП наблюдается в детском возрасте (до 15 лет). У детей заболевание протекает преимущественно остро, а у взрослых преобладает хронически-рецидивирующее течение. У детей в отличие от взрослых, как правило, наступает спонтанное выздоровление. Женщины болеют в 3—4 раза чаще, чем мужчины.

Об идиопатической тромбоцитопении можно говорить только тогда, когда нет указаний на другое заболевание, вызывающее ее. Принципиально все иммунные тромбоцитопении характеризуются не нарушением образования или распределения

кровяных пластинок, а преждевременным разрушением их при реакции антиген — антитело. Ускорение распада тромбоцитов обнаруживают посредством радиоизотопной метки ауто- или изологичных тромбоцитов и определения длительности их жизни. Гематологическая манифестация различных иммунотромбоцитопений одинакова, поэтому для дифференциальной диагностики более важны анамнез, клиническая картина и патологические реакции других органов и клеточных систем, чем данные исследования костного мозга, числа тромбоцитов или симптоматики геморрагического диатеза [6, 17].

Об аутоиммунном механизме как о патогенетической основе ИТП свидетельствует ряд данных. Так, W. J. Harrington уже в 1951 г. сумел доказать с помощью перекрестных опытов, что плазма больных ИТП вызывает выраженное снижение числа тромбоцитов у здоровых людей при ее переливании. При этом удалось изолировать действующее вещество (аутоантитела?) из иммуноглобулиновой фракции плазмы и элиминировать его из плазмы путем абсорбции на кровяных пластинках. При биохимическом и иммунологическом исследованиях этот фактор обнаруживает все свойства антител [36].

Новорожденные от матерей, страдающих ИТП, иногда заболевают тромбоцитопенической пурпурой, значит, плазменный фактор представляет собой иммуноглобулин, способный проникать через плаценту.

ИТП нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, например, с аутоиммунными гемолитическими анемиями с тепловыми аутоантителами (синдром Эванса) или с системной красной волчанкой (см. разделы 4.5 и 5.4).

Хотя различные аргументы почти не оставляют сомнений в том, что плазменный фактор представляет собой антитело к тромбоцитам, однако подтвердить это с помощью серологического исследования, проводимого многократно, трудно из-за свойств кровяных пластинок. Действительно, для обнаружения постулирующих аутоантител предлагаются различные методики: агглютинация и лизис тромбоцитов, комплементсвязывающая проба, модификации прямого антиглобулинового теста и тестов с истощением антиглобулиновой сыворотки, флюоресцентная проба и проба на задержку ретракции кровяного сгустка. Однако все эти пробы, как показал опыт, трудно воспроизводимы и к тому же ненадежны [4, 16].

Предпосылкой для лечения ИТП является точный диагноз, а именно исключение симптоматических тромбоцитопений, возникающих в связи с инфекциями, приемом медикаментов, при спленомегалии и т. д.

Диагноз ИТП ставится преимущественно путем исключения, т. к. по ускоренному распаду тромбоцитов может быть поставлен только групповой диагноз тромбоцитопении, а точных методик определения антитромбоцитарных или антимегкариоцитарных аутоантител нет.

Ряд исследований подкрепляет и дополняет анамнез, а также клинические данные. Эти исследования, кроме того, необходимые для контроля за эффективностью терапии. К ним относятся:

— проба жгута Румпеля — Лееде
— длительность кровотечения
— парциальное тромбопластиновое время
— подсчет числа тромбоцитов
— определение свойств тромбоцитов в мазке крови
— исследование мегакариоцитов в костном мозге
— тромбоэластограмма
— определение продолжительности жизни тромбоцитов и места их разрушения посредством радиоизотопных методик.

При неясном диагнозе больных следует направлять на консультацию в гематологический центр. То же самое требуется при недостаточном лечебном эффекте.

Объем лечебной помощи во многом определяется выраженностью заболевания. При легком течении лечение вначале может быть отсрочено, т. к. у большого числа нелеченых больных (50—80%) наступает спонтанная ремиссия [4, 9, 36], особенно часто у детей и юношей. У взрослых происходит переход в хроническое рецидивирующее течение по меньшей мере в 30% случаев.

Для лечения ИТП имеются следующие средства:

— глюкокортикостероиды
— спленэктомия
— иммуносупрессивные химиотерапевтические препараты
— дополнительные мероприятия.

Как средство выбора можно иметь в виду **глюкокортикостероиды.** Взрослым их назначают в форме преднизолона (Prednisolut) в начальной суточной дозе 100—200 мг внутрь или внутривенно в зависимости от тяжести заболевания. Дальнейшее лечение проводится по схеме, представленной в табл. 21. При этом в конце 3-й недели назначают дозу, необходимую для проведения поддерживающей терапии (10—15 мг/сут).

Для местной остановки кровотечения из полостей рта и носа используют тампоны (Gelaspon), а для борьбы с кровото-

Таблица 21. **Схема глюкокортикостероидной терапии при ИТП (поддерживающая суточная доза — 10—52 мг)**

Недели	Суточная дозировка преднизолона, мг по дням						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
1-я	100	100	100	80	80	80	80
2-я	50	50	50	50	50	50	50
3-я	30	30	30	30	30	30	30
4-я	20	20	20	20	20	20	20

чивостью в целом проводятся инфузии плазменной фракции I по Кону (2—4 трансфузионные единицы ежедневно). Торможение сопутствующего фибринолиза целесообразно осуществлять с помощью р-аминометилбензойной кислоты (PAMBA). Более значительные кровопотери требуют возмещения эритроцитарной массой или свежей кровью. Для повторных трансфузий свежая кровь не подходит. То же самое можно сказать и в отношении тромбоцитарной массы, которая применяется только в исключительных случаях (перед операциями, при кровоизлияниях в мозг и т. д.) из-за опасности иммунизации. Благодаря применению глюкокортикостероидов у 3 из 4 больных за короткий период удается добиться благоприятного эффекта при остром течении заболевания. Если успех достигается только при длительной терапии с применением дозировок, превышающих пороговую дозу Кушинга, то схему лечения глюкокортикостероидами нужно снова повторить (см. табл. 21).

Спленэктомия при ИТП показана только тогда, когда настойчивые попытки лечения глюкокортикостероидами не увенчались успехом. При этом за 3 нед до операции эти препараты должны быть отменены. Для предоперационной подготовки в этот период подходят химиотерапевтические иммуносупрессанты. Операционный риск спленэктомии при ИТП составляет менее 1%. Причины ее неэффективности, что наблюдается у 20—30% больных, можно выяснить не всегда. Если тромбоциты разрушаются не только в селезенке, но и в печени, то операция не приносит успеха в 70% случаев [5]. Однако гепатолиенальное разрушение тромбоцитов объясняет неэффективность спленэктомии только отчасти. Возраст, пол, длительность болезни продолжительность жизни тромбоцитов, соотношения эритро- и тромбоцитопоэза, картина крови, данные электрофореза белков сыворотки, миграция и агрегация тромбоцитов, а также предварительное лечение не оказывают влияния на результат спленэктомии. В легких случаях заболевания, даже при его длительности более полугода, с операцией можно не торопиться, надеясь на спонтанную ремиссию. В сложных случаях и при средней тяжести течения, при которых глюкокортикостероиды и цитостатики не оказывают влияния на течение заболевания, показания к операции возникают значительно раньше — через 3—4 мес.

Иммуносупрессивная терапия необходима при неэффективности глюкокортикостероидов и/или при безуспешности спленэктомии, а также при противопоказаниях к терапии глюкокортикостероидами и спленэктомии. Рекомендуются комбинации иммуносупрессивно действующих цитостатиков и преднизолона, чтобы дозу глюкокортикостероидов можно было предельно сократить и предотвратить или уменьшить нежелательное побочное действие. Иммуносупрессивная терапия при ИТП сравнительно высокоэффективна: почти в $^2/_3$ случаев удается добиться ремиссии, это самый высокий результат при всех гематологи-

ческих аутоиммунных заболеваниях. Правда, начальный успех не всегда удается закрепить при длительном лечении. Спустя несколько месяцев число тромбоцитов падает, несмотря на проводимую терапию (рис. 26). Длительного многолетнего лечения цитостатиками из-за их канцерогенного действия следует по возможности избегать.

Противопоказания к иммуносупрессивной терапии такие же, как при любом виде иммуносупрессивной химиотерапии цитостатиками (см. раздел 3.2). Как уже упоминалось ранее, абсолютным противопоказанием являются тромбоцитопении вследствие нарушений образования и распределения тромбоцитов. При остром течении заболевания цитостатики не применяются.

Лечебные рекомендации

При лечении глюкокортикостероидами рекомендуется придерживаться приведенной в табл. 21 схемы.

При ИТП применяются следующие химиотерапевтические средства: меркаптопурин, азатиоприн, винкристин, актиномицин С.

Начальная суточная дозировка меркаптопурина — 150—200 мг (1,0—2,5 мг/кг), азатиоприна — 200—250 мг (2—3 мг/кг). После повышения числа тромбоцитов и прекращения явлений кровоточивости суточная дозировка меркаптопурина — 50—100 мг, азатиоприна — 100—150 мг. Лечебный эффект обычно наступает лишь через 2—3 нед. Винкристин можно назначать через каждые 7—10 дней в начальной суточной дозировке 1—2 мг. Если после трехкратного применения число тромбоцитов существенно не повышается, то терапия должна быть прервана.

Актиномицин С рекомендуют H. Martin и сотр. (1967), у 10 из 14 пациентов им удалось добиться ремиссии, однако часть больных позднее подверглась спленэктомии или была переведена на другие цитостатические препараты. Примечательно, что

Таблица 22. **Схема лечения иммуносупрессивными препаратами при ИТП**

1. Меркаптопурин
   Начальная суточная доза 150—200 мг (1,0—2,5 мг/кг), после повышения числа тромбоцитов — 50—100 мг
2. Азатиоприн
   Начальная суточная доза 200—250 мг (2—3 мг/кг), после повышения числа тромбоцитов — 100—150 мг
3. Актиномицин С
   Начальная суточная доза 200—400 мкг, после повышения числа тромбоцитов — 200 мкг 1 раз в неделю
4. Комбинация цитостатиков с глюкокортикостероидами:
   вначале назначают большие дозы глюкокортикостероидов на короткий срок, а при проявлении действия аналогов пурина (см. табл. 10) переходят на более низкую суточную дозу: 5—15 мг. Цитостатики применяются в меньших дозах

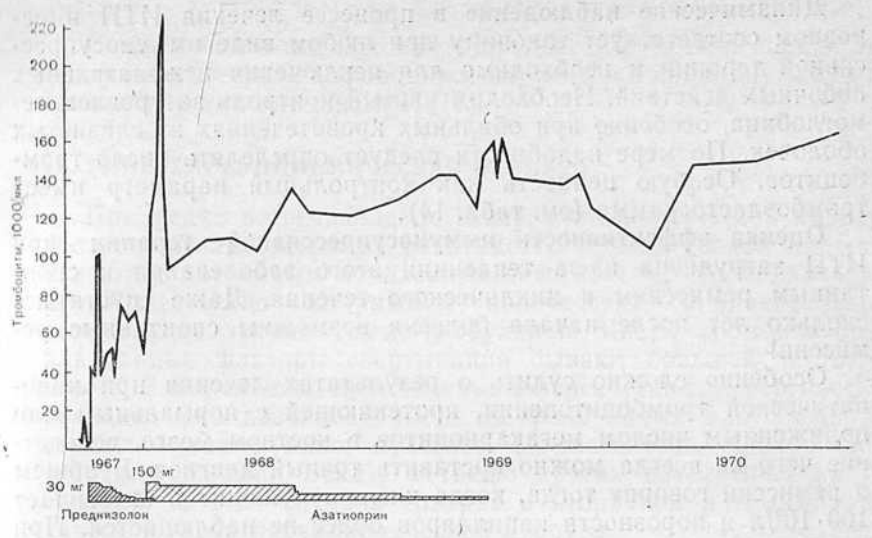


Рис. 25. Изменение числа тромбоцитов при ИТП под влиянием длительной терапии азатиоприном у больной в возрасте 63 лет.

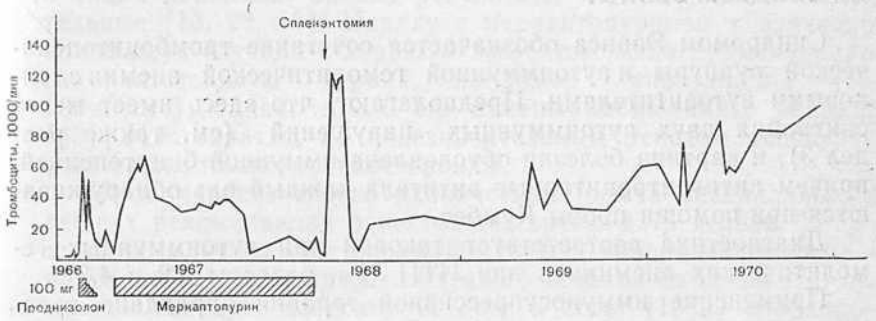


Рис. 26. Изменение числа тромбоцитов при ИТП в процессе лечения меркаптопурином и после спленэктомии у больной в возрасте 56 лет.

этот препарат обеспечивает быстрое повышение числа тромбоцитов, поэтому H. Martin рекомендует его использовать для защиты после отмены глюкокортикостероидов вплоть до спленэктомии. Повреждение костного мозга при применении актиномицина С незначительно (см. также раздел 2.5.1). Недостаток этого цитостатика заключается в необходимости применять его в инъекциях и в существенных побочных действиях при длительном лечении. Можно использовать и винкристин [1].

Схема иммуносупрессивной химиотерапии представлена в табл. 22. Два клинических наблюдения показаны на рис. 25 и 26.

Динамическое наблюдение в процессе лечения ИТП в основном соответствует таковому при любом виде иммуносупрессивной терапии и необходимо для исключения нежелательных побочных действий. Необходим частый контроль за уровнем гемоглобина, особенно при обильных кровотечениях из слизистых оболочек. По мере надобности следует определять число тромбоцитов. Особую ценность как контрольный параметр имеет тромбоэластограмма (см. табл. 14).

Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии при ИТП затруднена из-за тенденции этого заболевания к спонтанным ремиссиям и циклического течения. Даже спустя несколько лет после начала болезни возможны спонтанные ремиссии!

Особенно сложно судить о результатах лечения при идиопатической тромбоцитопении, протекающей с нормальным или пониженным числом мегакариоцитов в костном мозге, вследствие чего не всегда можно поставить точный диагноз. В общем о ремиссии говорят тогда, когда число тромбоцитов превышает $100 \cdot 10^9$/л и порозности капилляров более не наблюдается. При частичном успехе число тромбоцитов колеблется в пределах $60—100 \cdot 10^9$/л.

4.5. СИНДРОМ ЭВАНСА

Синдромом Эванса обозначается сочетание тромбоцитопенической пурпуры и аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми аутоантителами. Предполагают, что здесь имеет место синтропия двух аутоиммунных нарушений (см. также раздел 3), и картина болезни обусловлена иммунной бицитопенией, причем антиэритроцитарные антитела каждый раз обнаруживаются при помощи пробы Кумбса.

Диагностика соответствует таковой при аутоиммунных гемолитических анемиях и при ИТП (см. разделы 4.2 и 4.3).

Применение иммуносупрессивной терапии оправдано потому, что она показана по меньшей мере при аутоиммунном гемолитическом компоненте синдрома. Кроме того, прогноз болезни большей частью бывает хуже, чем при изолированных аутоиммунной гемолитической анемии или ИТП. Однако вначале нужно попытаться пролечить больного только глюкокортикостероидами. При противопоказаниях к их применению или при их неэффективности следует назначить цитостатические иммуносупрессивные средства так же, как при аутоиммунной гемолитической анемии и при ИТП.

Наряду с меркаптопурином и азатиоприном, как и при ИТП, применяется актиномицин С. В настоящее время имеется мало сообщений об использовании цитостатиков при синдроме Эванса, однако результаты их обнадеживают. J. Richmond и сотр. (1963) сообщают об одной больной, у которой после безуспешного лечения высокими дозами кортикостероидов и спленэкто-

мии состояние улучшилось благодаря азатиоприну и актиномицину С.

Динамическое наблюдение в процессе лечения и оценка эффективности терапии проводятся по тому же принципу, как при гемолитических анемиях и ИТП.

4.6. ГИПЕРГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

При редко встречающейся гиперглобулинемической пурпуре (болезни Вальденстрема) речь идет о приобретенной кровоточивости с внезапным появлением петехиальных кровоизлияний, преимущественно на нижних конечностях, и значительным повышением уровня гамма-глобулинов. Число тромбоцитов и плазменные факторы свертывания бывают большей частью в норме. Заболеванию свойственны аллергически-гиперергические реакции. Оно возникает часто на фоне явных или предполагаемых аутоиммунных болезней (коллагенозов, хронического гепатита, болезни Бека), а также других патологических состояний. В этих случаях говорят о вторичной или симптоматической гиперглобулинемической пурпуре.

В основу лечения иммуносупрессивными препаратами положены современные представления о патогенезе гипергаммаглобулинемии. Пока в литературе имеются единичные сообщения о таких попытках, однако результаты их в основном положительные [13, 28, 43]. Наряду с меркаптопурином и азатиоприном в двух случаях с хорошим эффектом были применены другие антагонисты пурина, например тиогуанидин (75—100 мг/сут), однако после его отмены наблюдались рецидивы [43]. Многократно, но с незначительным успехом использовались также глюкокортикостероиды.

Из-за недостаточного клинического опыта специальных лечебных рекомендаций в настоящее время дать нельзя. В большинстве случаев при преимущественно доброкачественном течении заболевания цитостатического лечения со всеми его опасностями следует избегать. J. Ross и сотр. (1968) сообщили о двух пациентах, которым пришлось назначить цитостатическое лечение циклофосфаном или азатиоприном ввиду того, что заболевание у них протекало с частыми кризами, с отеками нижних конечностей, вело к потере трудоспособности и было резистентным к терапии преднизолоном. Пурпура и гипергаммаглобулинемия претерпели обратное развитие. Рецидивы заболевания, возникшие после отмены препаратов, были купированы повторным назначением цитостатиков.

Следует еще упомянуть, что для лечения данного страдания подходит и массивный плазмаферез, который проводится через определенные промежутки времени с целью удаления иммуноглобулинов.

4.7. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (КОСТНОМОЗГОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

Функциональное понятие костномозговая недостаточность включает в себя периферическую панцитопению с уменьшением в той или иной мере количества эритроцитов, гранулоцитов и кровяных пластинок вследствие недостаточного поступления их из костного мозга, что обусловлено их недостаточной продукцией или пролиферацией, дифференцированием и созреванием. Из-за стремления отразить нарушения в месте образования трех систем клеток крови был предложен термин апластический синдром, который не имеет отношения ни к патогенезу, ни к распространенности изменений костного мозга. В то время как термин панмиелофтиз, предложенный А. Паппенгеймом, отражает лишь частичный аспект заболевания, а именно большую или меньшую замену кроветворного костного мозга жировым. Термин панмиелопатия предусматривает патологию кроветворения, протекающую с нормальным или даже повышенным числом клеток в костном мозге. В англо-американской литературе применяется термин апластическая анемия, предложенный П. Эрлихом.

В отличие от апластического синдрома при эритробластофтизе нарушается исключительно эритропоэз, а гранулоциты и тромбоциты остаются в пределах нормы. Среди различных вариантов эритробластофтиза, отличающихся друг от друга по этиопатогенетическому принципу, иммунологическим механизмом можно объяснить лишь эритробластофтиз вследствие тимомы или Myasthenia gravis. Он часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями.

Раньше предполагали, что основу патогенеза апластической анемии или костномозговой недостаточности составляет дефект плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетки. Посредством трансфузии костного мозга, взятого у близнецов, удалось у многих больных добиться полного восстановления гемопоэза без применения иммуносупрессивных средств [41]. На основании этих наблюдений можно предположить, что гемопоэтические клетки, взятые от донора, могут приживаться в костном мозге реципиента и дифференцироваться в направлении нормально функционирующих клеток крови.

Наряду с дефектом плюрипотентной стволовой клетки в патогенезе апластической анемии в настоящее время обсуждаются и другие возможные варианты [2]:

— изменения стволовых клеток системы крови
— изменения внутренней среды
— гуморальная стимуляция
— клеточная стимуляция
— гуморальные ингибирующие факторы
— клеточные ингибирующие факторы
— взаимное влияние стволовых клеток.

В последние годы сложилось единое мнение, что в патогенезе апластической анемии значительную роль играет аутоиммунный механизм. Причем, согласно постулату C. Gasser (1951), аутоантитела могут влиять не только на дифференцирующиеся и созревающие функционально активные клетки, но и на клетки в ранней стадии созревания. Так, аутоиммунный механизм препятствует дальнейшему развитию полипотентных гемопоэтических стволовых клеток и превращению их через промежуточные стадии в зрелые клетки [37]. B. Speck (1979) сумел показать, что большая часть больных тяжелой апластической анемией имеет нормальные гемопоэтические стволовые клетки, которые, однако не способны к вызреванию. Благодаря применению различных форм иммуносупрессивной терапии эти нарушения удалось преодолеть. Более убедительного эффекта B. Speck удалось добиться при применении антилимфоцитарного лошадиного глобулина, трансфузий полусовместимого по HLA костного мозга от близкого родственника и небольших доз андрогенов. Из андрогенов применялись Oxymetholone или Norethandrolone в начальной дозе 0,5—1,0 мг/кг с последующим медленным ее понижением в течение 6—12 мес после начала лечения.

Очевидно, не все больные нуждаются в замещении всей гемопоэтической системы донорским костным мозгом. Результаты применения исключительно трансплантации костного мозга бывают значительно хуже, чем при использовании комбинированных методов из-за тяжелых осложнений (реакция «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата) [37]. Вероятно, при сочетанном применении АЛГ и трансплантации костного мозга возникает синергизм их действия, причем в конечном результате собственные гемопоэтические плюрипотентные клетки активируются к пролиферации и дифференцированию, что и ведет к восстановлению аутологичного гемопоэза.

В экспериментальных работах с АЛГ и по трансплантации костного мозга был обнаружен микрохимеризм, частично касающийся донорского мозга, причем этому состоянию приписывается стимулирующий эффект на аутологичные гемопоэтические элементы [19]. Однако нельзя исключить, что инфундируемые с трансплантатом лимфоциты нормализуют нарушенное взаимодействие между лимфоцитами-хелперами и -супрессорами, что считается причиной нарушения созревания, и таким образом обеспечивают так называемый аллогенный эффект [25].

Благодаря сообщению B. Speck (1979) о значительном успехе в лечении тяжелых апластических анемий появилась надежда, что в будущем прогноз их станет благоприятнее, чем теперь. Причем на центральном месте в комплексе терапевтических мер стоит иммуносупрессивное действие АЛГ.

Истинная апластическая анемия часто развивается при тимомах и Myasthenia gravis, причем в этих случаях предполагается иммунологический механизм ее развития. В этиопатогене-

зе панмиелофтиза и апластической анемии обсуждается также значение иммунных реакций клеточного (замедленного) типа [16]. При этих заболеваниях иногда обнаруживают антитела к тромбоцитам, гранулоцитам и особенно к эритробластам и эритроцитам. Чаще всего они выявляются при сочетании тимомы с апластической анемией. Во всех случаях предполагается иммунологически-аллергический генез, поэтому иногда предпринимаются попытки лечения иммуносупрессивными цитостатиками [16, 26].

Однако, несмотря на сообщения о положительном результате терапии при апластических анемиях и еще в большей степени при панмиелофтизе, ее следует применять только в тех случаях, когда другие средства, особенно тестостерон и его производные в больших дозах, оказываются неэффективными и в патогенезе предполагается аутоиммунный механизм. Особая опасность применения цитостатиков заключается в возможности дополнительного повреждения костного мозга.

4.8. АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА B_{12}

При пернициозной анемии (болезни Аддисона — Бирмера) нарушается усвоение витамина B_{12}, что ведет к нарушениям гемопоэза, поражению слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (см. раздел 7.2) и центральной нервной системы. Заболевание характеризуется мегалобластозом костного мозга, мегалоцитарной анемией, желудочной ахилией и фуникулярным миелозом.

Этиология еще недостаточно выяснена. Как будет сообщаться в разделе 7.2, при этом заболевании удается обнаружить антитела к микросомам обкладочных клеток почти в 75—96% и к внутреннему фактору почти в 50% случаев. Таким образом, и здесь нельзя исключить значение аутоиммунных процессов, что является предпосылкой для иммуносупрессивной терапии. Однако ее необходимость устраняется отличным эффектом заместительной терапии витамином B_{12} и фолиевой кислотой. Правда, в некоторых случаях глюкокортикостероиды вызывают повышение секреции внутреннего фактора и нормализацию картины крови, они не играют роли при лечении пернициозной анемии, хотя после их отмены секреция снова уменьшается.

4.9. ИММУННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ (ИНГИБИТОРНЫЕ КОАГУЛОПАТИИ)

Эти приобретенные нарушения характеризуются появлением ингибирующих антител к одному или нескольким факторам свертывания. Иммунокоагулопатии могут манифестировать наряду с другими заболеваниями крови (например, с ингибиторной гемофилией), быть вторичными, возникая на фоне основного заболевания, или являться самостоятельной нозологиче-

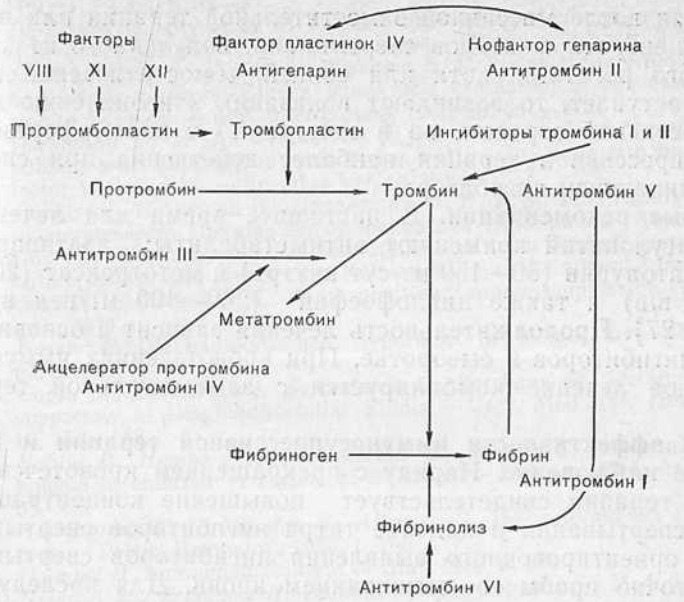


Рис. 27. Схематическое изображение ингибиторов свертывания крови.

ской единицей. В соответствии с видом ингибирующих антител клиническая картина варьирует от легких кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки до тяжелых геморрагий, как при гемофилии. Летальность при ингибиторной гемофилии бывает значительной.

Патофизиология. При исследовании свертывающей системы ингибитор свертывания удается обнаружить косвенно на основании дефицита какого-либо фактора свертывания (при реакции антиген — антитело). В зависимости от специфичности ингибитора выявляют соответственные нарушения образования и активности тромбокиназы или тромбина (рис. 27). Известны антитела к различным факторам свертывания (V, VIII, IX, XIII). Они появляются большей частью во время лечения, т. е. введения фракций человеческой крови (концентратов факторов) при гемофилии, или при аутоиммунных заболеваниях, особенно при системной красной волчанке. Чаще всего ингибиторы свертывания образуются в результате заместительной терапии. Так, можно полагать, что ингибитор фактора VIII в 50—80% случаев гемофилии А появляется в процессе жизни.

Показания к иммуносупрессивной терапии. У многих больных с приобретенными ингибиторами свертывания, которые большей частью относятся к классу IgG, в период отсутствия кровоточивости лечения не требуется. Заместительная терапия при ингибиторной гемофилии должна проводиться по строгим показаниям. Вводимый фактор быстро нейтрализуется ингиби-

тором. Если после массивной заместительной терапии или введения концентрата факторов свертывания, полученного из крови крупного рогатого скота или свиней, гемостатический эффект не наступает, то возникают показания к назначению иммуносупрессивной терапии, но в сочетании с плазмаферезом. Иммуносупрессивная терапия наиболее действенна при спонтанно возникающем ингибиторе.

Лечебные рекомендации. В настоящее время для лечения иммунокоагулопатий применяют антиметаболиты: азатиоприн или меркаптопурин (50—150 мг/сут внутрь) и метотрексат (20—30 мг/нед в/в) а также циклофосфан (200—400 мг/нед в/в) [3, 22, 23, 27]. Продолжительность лечения зависит в основном от титра ингибиторов в сыворотке. При кровотечениях иммуносупрессивное лечение комбинируется с заместительной терапией.

Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии и динамическое наблюдение. Наряду с прекращением кровотечения об успехе терапии свидетельствует повышение концентрации факторов свертывания и падение титра ингибиторов свертывания. Для ориентировочного выявления ингибиторов свертывания достаточно пробы со смешиванием крови. Для последующего контроля и суждения об эффективности лечения после острой фазы исследуют время свертывания, рекальцификации плазмы и проводят тромбопластиновый тест. Кроме того, необходимо исследовать параметры, перечисленные в разделе 3.3.

Особые указания. Иммунокоагулопатии особенно часто наблюдаются в рамках таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка и ревматоидный артрит. При этом нарушения свертывания можно компенсировать, воздействуя в первую очередь на основное заболевание. При развившемся кровотечении иммуносупрессивную терапию назначать поздно. В общем считается, что она эффективна только в 10% иммунокоагулопатий [10].

Список литературы

1. *Ahn Y. S., Harrington R. C., Seeman R. C., Eytel C. S.* Vincristine therapy oi idiopathic and secondary thrombocytopenias. — New Engl. J. Med., 1974, 291, 376—380.
2. *Alter B. P., Potter N. U., Li F. P.* Classification and aetiology of the aplastic anaemias. — In: E. D. Thomas Aplastic anaemias (Clinics in Haematology, 7, 3). W. B. Saunders Company Ltd., Eastborne, 1978.
3. *Angelkort B., Sturmer K. H.* Zur Behandlung von Blutungen bei Hemmkörperhämophilie A. — Dtsch. med. Wschr., 1979, 104, 182—185.
4. *Baldin M.* Idiopathic thrombocytopenic purpura. — New Engl. J. Med., 1960, 274, 1245—1260.
5. *Bergmann L., Walter F., Schubert S. C. F., Martin H.* Das Versagen der Splenektomie bei Morbus Werlhof. — Verh. Dtsch. Ges. Med. 81. Kongr. 1975. Bergmann Verlag, München.
6. *Cohn J.* Thrombocytopenia in childhood: an evaluation of 433 patients. — Scand. J. Haematol., 1976, 16, 226—235.

7. *Dacie J. V., Wollenberge S. M.* Autoimmune hemolytic Anemias. — Progr. Haemat., 1969, 6, 82—91.
8. *Dameshek W., Schwartz R.* The treatment of autoimmune haemolytic anemia with 6-mercaptopurine and thioguanine. — Blood, 1962, 19, 483—488.
9. *Doan C. A., Bouroncle B. A., Wiseman B. K.* Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: Clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. — Ann. intern. Med., 1960, 53, 861—873.
10. *Dormandy K. M.* An evaluation of immunosuppressive therapy in haemophiliacs with autoantibodies to factor VIII. — In: Workshop on Inhibitors of factor VIII and IX. — Facultas Verlag, Wien, 1977.
11. *Fischer K., Gehrmann A., Hennemann H. H. et al.* Empfehlungen zur immuno-suppressiven Therapie der idiopathischen (Autoimmun-) Thrombozytopenie (Morbus Werlhof), der autoimmunhämolytischen Anämie vom Wärmeautoantikörpertyp und der durch Kälteantikörper bedingten Anämie. — In: Richen D., Schumacher K. Medikamentöse Immunosuppression. Thieme, Stuttgart, 1971.
12. *Gasser C.* Die hämolytischen Syndrome in Kindesalter. — Thieme, Stuttgart, 1951.
13. *Gogiu M., Danborscu I., Serten'piric G., Berchanu St.* Tretamentul immunosuppressiv al Disglobulinemilar Studis. — Cerv. Med. Int. (Bukarest), 1969, 10, 153—158.
14. *Habibi B., Homberg J. C., Schaison G., Salmon C.* Autoimmune hemolytic anemia in children. A review of 80 cases. — J. Amer. Med. Assoc., 1974, 56, 61—65.
15. *Harrington W. J., Minnich V., Arimura G.* The autoimmune thrombocytopenias. — Progr. Haematol., 1956, 1, 166.
16. *Heimpel H.* Immunhämatologie. — Blut, 1960, 6, 349.
17. *Heimpel H., Erdmann H.* Immunthrombozytopenien. — Med. Klin., 1970, 65, 767—771.
18. *Horster J. A.* Die Kortikosteroid-Behandlung hämatologischer und verwandter Erkrankungen. — Thieme, Stuttgart, 1971.
19. *Liegois A., Escourrou J., Ouvre E.* Microchimerism: A stable state of low-ratio proliferation of a logenic bone marrow. — Transplant. Proc., 1977, 9. 273—279.
20. *Martin H., Nowicki L., Schubert C. F., Schubert H.* Behandlung des Morbus Werlhof mit Actinomycin C. — Dtsch. med. Wschr., 1867, 92, 1061—1065.
21. *Nelius D., Stieglitz R., Stobbe H. et al.* Purinanaloge bei Autoimmunkrankheiten — Ergebnisse mehrjähriger Beobachtungen. — Ber. Inn. Med., 1972, 8, 80—85.
22. *Nilsson J. M.* A circulating anticoagulant against factor V. — Acta med. scand.. 1974, 195, 73—77.
23. *Nilsson J. M., Hedner K.* Immunosuppressive treatment in haemophilacs with inhibitor to factor VIII and factor IX. — Scand. J. Haematol., 1976, 16, 369—377.
24. *Pirofsky B.* Autoimmunization and autoimmune haemolytic anaemias. — William and Wilkins, Baltimore, 1969.
25. *Rajewsky K., Roelants G. F., Askonas B. A.* Camir specifity and allogenic effect in mice. — Eur. J. Immunol., 1972, 20, 107—111.
26. *Richmond J., Woodruff M. F. A., Cummering R. A., Donald K. W.* A case of idiopathic thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anaemia. Treated with thymic irradiation and by administration of imuran and actinomycin C. — Lancet, 1963, II, 125.
27. *Rizza C. R., Biggs R.* The treatment of patients who have factor VIII antibodies. — Brit. J. Haemat., 1973, 24, 65.
28. *Ross J., Fritz K. W., Vorlaender K. O., Weizebek U.* Über die Therapie der purpura hyperglobulinaemica Waldenström durch Suppression der Proteinsynthese mit Zytostatika. — Med. Welt, 1968, 16, 1029.
29. *Safdar Sh. H., Krantz S. B., Brown E. B.* Successful immunosuppressive treatment of erythroid aplasia appearing after thymectomy. — Brit. J. Haemat., 1970, 19, 435.

30. *Sanchez-Fayos J.* Immunodepressive Substanzen in der Hamatologie. — Münch. med. Wschr., 1970, 112, 530.
31. *Schneider W.* Zur Wirkung von Penicillamin. — In: Stobbe H., Stieglitz R. (Hrsg.) Autoimmunerkrankungen in der Hamatologie. Akademie-Verlag, Berlin, 1969.
32. *Schubothe H.* Autoimmunität gegen menschliche Blutzellen. — In: H. Stobbe, R. Stieglitz (Hrsg.) Autoimmunerkrankungen in der Hämatologie. Akademie-Verlag, Berlin, 1969.
33. *Schubothe H.* Die erworbenen hämatologischen Anämien. — In: Heilmeyer L. (Hrsg.) Handbuch der Inneren Medizin. Band II, 5. Aufl. Springer, Berlin — Heidelberg — New York, 1970, 443.
34. *Schwartz R. S., Stack J., Dameshek W.* Effect of 6-mercaptopurin on antibody production. — Proc. Soc. exp. Biol., 1958, 99, 164.
35. *Schwenke H., Helbig W., Muldner J.* Immunosuppressive Therapie bei Autoimmunkrankheiten. — Dtsch. Gesund.-Wesen, 1971, 26, 573—576.
36. *Shulman J.* Diagnosis and treatment: Management of idiopathic thrombocytopenic purpura. — Pédiatrics, 1964, 33, 979—983.
37. *Speck B.* Immunpathogenese der aplastischen Anämie. — Internist, 1979, 20, 502—505.
38. *Stich W.* Medikamentöse Immunosuppression der immunopathologischen hämatologischen Krankheiten. — In: D. Ricken, K. Schumacher Medikamentose Immunosuppression. Thieme, Stuttgart, 1971.
39. *Stobbe H., Herrmann H. (Hrsg.)* Diagnostik- unnd Therapieschemata hämatologischer Erkrankungen. — Akademie-Verlag, Berlin, 1971.
40. *Tattersall M. N. H.* Thrombocytopenic purpura in patient with autoimmune-haemolytic anaemia. Succesful treatment with Mercaptopurine. — Brit. med. J., 1967, 3, 93—95.
41. *Thomas E. D., Storb R., Clift R. A.* Marrow transplantation. — New Engl. J. Med., 1975, 292, 852—860.
42. *Videbaek A.* Immunosuppression in haematological disorders. — Internal Medicine: Topics 1976. Karger, Basel, 1977.
43. *Weiss H. J., Demes D. J., Elgart M. L. et al.* Treatment of two cases of hyperglobulinemic purpura with thioguanine. — New Engl. J. Med., 1963, 268, 753.
44. *Wellcome-Report:* Results of Treatment with «Imuran» or «Purinetol» in Autoimmune and releated Diseases. 16th Revised Edition, 1971.

5. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И КОЛЛАГЕНОЗАХ

5.1. ВВЕДЕНИЕ

Коллагенозы были обособлены в отдельную группу заболеваний в 1940 г. на основе их морфологического единства. Считают, что для них характерен так называемый фибриноидный некроз основного межклеточного вещества соединительной ткани. Речь идет о набухании основного вещества с фрагментацией коллагеновых волокон и некрозом, что ведет к образованию бесструктурных фибриноидных эозинофильных гранулем. В настоящее время известно, что фибриноид в зависимости от заболевания и места образования имеет разный и не всегда характерный состав. Число заболеваний, относящихся к коллагенозам, постоянно меняется в зависимости от оценки морфологических, клинических и иммунологических критериев. Однако теперь мы уже в состоянии более точно определить общие факторы. Это прежде всего касается представления об иммунологическом генезе на основании гистологических, клинических и серологических данных.

Из морфологических критериев прежде всего нужно назвать васкулит, который в разной мере определяет клиническую картину. Важной предпосылкой для развития сосудистых поражений служит фиксация комплексов антиген — антитело или макромолекулярных агрегатов в сосудистой стенке. Дополнительные данные дает гистологическое сходство коллагеновых заболеваний и экспериментальных моделей на животных, иммунологический генез которых точно определен.

Общими клиническими проявлениями коллагенозов являются хроническое автономно прогрессирующее или циклически рецидивирующее течение заболеваний, лихорадка, снижение массы тела, анемия, резкое повышение СОЭ и уровня иммуноглобулинов сыворотки, а также поражение суставов (артралгия, артрит), лимфатических узлов и селезенки (лимфоаденопатия, спленомегалия).

Общими иммунологическими факторами являются различные гуморальные и клеточные иммунные феномены. Так, обнаруживается много соединений, обладающих свойствами антител с органной специфичностью и без нее (среди них антитела к антигенам сосудов, тимуса, мышечной ткани и коллагеновых волокон, а также к ДНК, нуклеопротеину и гамма-глобулину). Некоторые из них не являются антителами в полном смысле этого слова, однако могут образовываться в ответ на экзогенные стимулы, например, ревматоидный и антигамма-глобулиновый факторы — под влиянием микробных антигенов, а антинуклеарные факторы—медикаментозных. Большей частью

их этиологическая роль отрицается. Важные с патогенетической точки зрения клеточные иммунные феномены обнаруживаются благодаря цитотоксическим свойствам иммунных клеток в отношении гомологических клеток в тканевых культурах.

Концепция иммунного патогенеза коллагенозов, подтвержденная, правда, не для всех заболеваний в равной мере, является важной теоретической основой для применения иммуносупрессивных средств в их лечении. Наряду с воздействием на иммунные реакции они подавляют неспецифические воспалительные процессы, тормозят обмен веществ в мезенхиме, способствуют, как, например, бутадион, уменьшению включения составных частей углеводов, аминокислот и сульфатных ионов в глюкозаминогликан-протеины [14]. Так как иммуносупрессанты влияют не только на избыточный, но и на нормальный синтез, то могут развиваться различные повреждения.

Центральное место в обсуждаемой проблеме должно быть отведено ревматоидному артриту и системной красной волчанке. При других воспалительных заболеваниях ревматического характера (ювенильный ревматоидный артрит, аллергический субсепсис Висслера — Фанкони, псориатический артрит, синдром Шегрена, болезнь Бехчета, анкилозирующий спондилит, ревматическая полимиалгия и ревматическая пурпура) показания к лечению иммуносупрессивными средствами большей частью из-за редкости этих болезней определены менее четко. То же самое касается и других коллагенозов, например, склеродермии, дерматомиозита, узелкового периартериита и гранулематоза Вегенера. Эти заболевания будут упоминаться только вскользь. Другие формы, которые некоторые авторы причисляют к коллагенозам, здесь не рассматриваются. К ним относятся хронический гломерулонефрит, который будет обсуждаться в другом разделе, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, патогенез которой нельзя объяснить только с позиций иммунологии, и ревматизм, при котором иммуносупрессивная терапия не показана.

5.2. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Клиническая картина ревматоидного артрита характеризуется постепенно начинающимся, рецидивирующим синовитом. Вначале поражаются мелкие суставы, а позднее и крупные с развитием эрозивных изменений в костях суставов. Потенциально могут поражаться различные органы: сосуды и паренхима легких, серозные оболочки и сердечные клапаны. Ревматоидные факторы выявляются в 85%, антинуклеарные — в 5—40% всех типичных случаев.

Несмотря на то что **патогенез** заболевания во многом еще неясен, в настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что огромные лимфоплазмоклеточные инфильтраты, обнаруживаемые в синовиальной оболочке, являются субстратом клеточных

иммунных реакций. Возникновению факультативных признаков болезни: васкулита, подкожных узелков и диффузной интерстициальной пневмонии с развитием фиброза легких — способствуют, вероятно, гуморальные иммунные механизмы в форме иммунокомплексных реакций.

Интересно, что иммуносупрессивная терапия при ревматоидном артрите стала применяться на 10 лет раньше, чем при других аутоагрессивных заболеваниях. Уже в 1951 г. C. Jiminez-Diaz и сотр. сообщили о хорошем эффекте лечения производными иприта. Так как ревматоидный артрит является хроническим заболеванием, редко непосредственно угрожающим жизни, то показания к иммуносупрессивной терапии следует определять с большой осторожностью. Они могут быть сформулированы следующим образом:

1 — тяжелое прогрессирующее течение, при котором обычное противовоспалительное лечение оказывается малоэффективным и возникает угроза развития полной неподвижности через несколько недель или месяцев;

2 — случаи, при которых снижения активности процесса удается добиться только при применении высоких доз преднизолона, что чревато тяжелыми осложнениями.

Диагноз заболевания должен быть точно установлен на основании общепринятых критериев, по меньшей мере по клиническому течению полиартрита (вовлечение в патологический процесс не менее 3 суставов конечностей, включая суставы кистей, лучезапястные или стоп при симметричном поражении хотя бы одной пары суставов) и признакам эрозивного процесса на рентгенограммах упомянутых суставов.

В общем предпосылкой для применения иммуносупрессивных средств считается прогрессирующее течение заболевания на протяжении не менее 2 лет. Из этого правила исключения могут быть сделаны только для пожилых больных с быстро прогрессирующим заболеванием [7]. У женщин данный вид терапии желательно применять после наступления менопаузы из-за тератогенного действия иммуносупрессантов (см. раздел 2.5.3). Если лечение неизбежно, то лицам детородного возраста, включая партнеров по браку, следует советовать пользоваться противозачаточными средствами [7]. В литературе можно встретить и другие показания к лечению иммуносупрессивными препаратами, которые, правда, были разработаны на основании наблюдений за небольшими группами больных, поэтому для практической медицины не могут иметь серьезного значения. Они включают в себя высокую активность патологического процесса (СОЭ выше 60 мм/ч и резкое увеличение содержания иммуноглобулинов), серопозитивные и резистентные случаи.

Ограничение показаний к иммуносупрессивной терапии связано в первую очередь не с токсичностью этих препаратов (которая выражается преимущественно в угнетении костномозго-

вого кроветворения, понижении сопротивляемости к инфекции, нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, азооспермии, ановуляции, геморрагическом цистите и выпадении волос), а с их мутагенным, канцерогенным и тератогенным побочными действиями [20, 30, 34, 44, 47].

Противопоказания к иммуносупрессивной терапии:

— тяжелые сопутствующие заболевания (почечная недостаточность и повреждение паренхимы печени)
— хронические инфекции (например, хронический цистопиелит и пиелонефрит)
— лейкопения с числом лейкоцитов менее $3 \cdot 10^8$/л (гранулоцитов менее $2 \cdot 10^8$/л)
— имеющаяся или недавно прерванная беременность
— нежелание больного пользоваться противозачаточными средствами или ненадежность применения их у данного больного.

Некоторые из этих противопоказаний требуют более подробного объяснения. При умеренной лейкопении для проведения иммуносупрессивной терапии следует применять такие препараты, которые обладают незначительным лейкоцитотоксическим свойством, например, антиметаболиты (см. раздел 2.4). Анемия не является противопоказанием для лечения, т. к. часто бывает обусловлена воспалительным процессом и уменьшается по мере купирования его иммуносупрессивными средствами. При длительном амбулаторном лечении необходимы динамическое наблюдение за больными, регулярные лабораторные исследования. От рекомендуемых многими авторами гормональных противозачаточных средств следует воздерживаться. Дело в том, что в экспериментах на животных наблюдалось увеличение случаев злокачественного поражения гениталий при комбинированном применении иммуносупрессивных препаратов и средств, тормозящих овуляцию. Вероятно, здесь имеет место сочетанная органотерапия. Во время функциональной активности органы половой сферы имеют повышенную чувствительность к канцерогенным веществам, поэтому лучше отдавать предпочтение механическим противозачаточным средствам (см. также раздел 3.4).

В табл. 23 представлена **схема лечения** ревматоидного артрита наиболее часто применяемыми иммуносупрессивными препаратами с их максимальными и минимальными дозами (по литературным данным). Большое число медикаментов и необычайное колебание дозировок лучше всего демонстрируют, насколько плохо изучена данная проблема. Несмотря на это, попытаемся ответить на несколько важнейших вопросов, касающихся форм применения и дозировок. Помимо названных в таблице препаратов, в последнее время используют также циклофосфан и производные иприта: изофосфамид или маннитоловый иприт. В этой связи следует указать, что в настоящее время нет литературных сообщений об исследовании получен-

Таблица 23. **Иммуносупрессивные медикаменты и формы их применения при ревматоидном артрите**

Препарат	Начальная дозировка	Поддерживающая доза	Продолжительность начальной терапии	Общая курсовая доза
Циклофосфан	5—200 мг/сут внутрь реже в/в или в форме инфузий	100—1400 мг/нед внутрь (повышая или понижая дозу)	1—8 нед, в зависимости от проявления действия или падения числа лейкоцитов	2—24 г
Азатиоприн	45—200 мг/сут внутрь	20—100 мг/сут внутрь (повышая или понижая дозу)	6—30 нед, в зависимости от проявления действия	5—150 г
Меркаптопурин	300—450 мг/нед внутрь	150—200 мг/нед внутрь	4 нед	6 г
Хлорбутин	12—15 мг/сут внутрь	1—7 мг/сут внутрь	До наступления действия или понижения числа лейкоцитов	0,15—2,5 г
Метотрексат	1—5 мг/сут внутрь или в/в	1 мг/сут (3·2,5 мг/нед внутрь)	4 нед	100—600 мг
Triaziquon	0,5—1,5 мг/нед внутрь или в/в	0,5 мг/нед внутрь	До наступления эффекта	4—20 мг
Azauridin	3,5—17 г/сут внутрь	Аналогична начальной	Общая продолжительность терапии до 90 дней	30—330 г
Подофиллиновая кислота	800 мг/сут в форме инфузий	Длительная терапия не проводится	Общая продолжительность лечения 20 дней	16 г
Натулан	250—500 мг/сут в форме инфузий	Длительная терапия не проводится	Общая продолжительность лечения 4 нед	6—11 г

ных за последние 5 лет иммуносупрессивных препаратов: Adriamycin, производных нитрозомочевины и др. [4] и их влиянии на коллагеновые болезни.

Выбор медикаментов осуществляется на основании сведений о механизмах их действий, с одной стороны, и об этиопатогенезе заболевания, с другой стороны. В той и другой области знаний немало пробелов. По данным некоторых исследований, проводимых при обязательном сравнении с контрольными группами, лучшим средством является циклофосфан. Так, H. L. F. Currey и сотр. (1974) сообщают, что более благоприятно по сравнению с препаратами золота влияют на функциональную способность суставов азатиоприн ($p<0,05$) и циклофосфан ($p<0,01$):

— при применении циклофосфана поражается меньше суставов, чем при использовании препаратов золота ($p<0,02$) и азатиоприна ($p<0,01$),
— благодаря циклофосфану можно значительно снизить дозу преднизолона.

Правда, циклофосфан приходится отменять в 51% случаев, препараты золота — в 50%, а азатиоприн — в 32%. Другие исследования тоже как будто подтверждают большую эффективность циклофосфана. Результаты собственных наблюдений будут представлены в разделе 5.2. Однако следует подчеркнуть, что наряду с объективными причинами выбора того или иного препарата определенное значение имеет опыт работы лечебного учреждения с тем или иным средством.

Вопрос о том, какие дозы применять, нарастающие или убывающие, остается открытым. В отношении циклофосфана и азатиоприна в литературе указываются оба варианта. Если при хорошей переносимости препарата постепенного повышения дозы не требуется, то лучше избрать второй путь и после высоких начальных доз перейти на более низкие. В отношении времени этого перехода также даются различные рекомендации. Подходящим для этого моментом можно считать наступление клинического эффекта и снижение числа лейкоцитов. В отличие от других терапевтических параметров уровень дозировки определяется в сравнительных исследованиях [5]. С использованием двойного слепого метода 48 больных получали циклофосфан в низкой (5—10 мг) или более высокой суточной дозе (50—150 мг) в соответствии с потребностью на протяжении 32 нед. В обеих группах были получены хорошие результаты лечения. При применении высоких доз более значительно уменьшалась активность процесса, а также чаще снижались титры ревматоидного фактора и IgG в сыворотке, но у 90% больных этой группы наблюдались побочные реакции или тяжелые осложнения. Напротив, частота побочных реакций при использовании небольших доз циклофосфана составила только 40%. Исследователи высказывают мнение, что благоприятный результат лечения высокими дозами нивелируется тяжелым побочным дей-

ствием, и поэтому отдают предпочтение терапии низкими дозами. В то время как некоторые ученые подтвердили действенность более низких дозировок, M. D. Lidsky и сотр. (1973), использовав двойной слепой метод у 22 больных, показали, что терапия циклофосфаном в суточной дозе 1 мг/кг (продолжительность лечения 1 год) не эффективнее, чем применение плацебо.

Далее дискутируется вопрос **о продолжительности иммуносупрессивной терапии.** Замечено, что после окончания лечения процесс во многих случаях вновь активизируется. Однако из этого не следует, что длительное лечение является единственно возможной формой иммуносупрессивной терапии ревматоидного артрита. Исследования, которые были проведены спустя 21 мес после окончания лечения, показали, что почти у 30% больных удерживался хороший или удовлетворительный эффект, полученный вначале [46]. При хроническом течении заболевания с рецидивами и ремиссиями различной продолжительности имеет смысл кратковременное применение иммуносупрессивных препаратов. Их можно отменять при стихании обострения, а затем при необходимости назначать вновь. При такой тактике устраняется прежде всего опасность канцерогенного эффекта. M. F. Kahn (1975) ограничивает на этом основании продолжительность лечения одним годом. Далее, во избежание развития резистентности можно заменять препарат, назначенный вначале. В определенный момент (редко до 6-го месяца лечения) в зависимости от течения заболевания следует осторожно прервать лечение. Длительное лечение приходится проводить в тех случаях, когда отмена препарата вызывает резкую активизацию патологического процесса.

Большой интерес вызывает **комбинированное лечение различными иммуносупрессивными препаратами.** Правда, теоретически еще не доказано, что путем применения более низких доз отдельных медикаментов можно избежать специфического побочного действия и увеличить терапевтический эффект. Однако первые попытки полихимиотерапии ревматоидного артрита и системной красной волчанки [48] дают обнадеживающие результаты.

Рядом исследователей одобряется одновременное применение иммуносупрессивных средств и глюкокортикостероидов. Однако это ни в коей мере нельзя понимать так, что последние назначаются с целью проведения иммуносупрессивной терапии. Необходимость использования обоих препаратов в значительной мере определяется активностью процесса к началу иммуносупрессивного лечения. При проявлении клинического эффекта доза глюкокортикостероидов может быть уменьшена или в идеальном случае отменена совсем, т. к. цель иммуносупрессивной терапии достигнута. Прочие противоревматические средства применяются до тех пор, пока не исчезнут боль и симптомы воспалительного процесса. Несмотря на литератур-

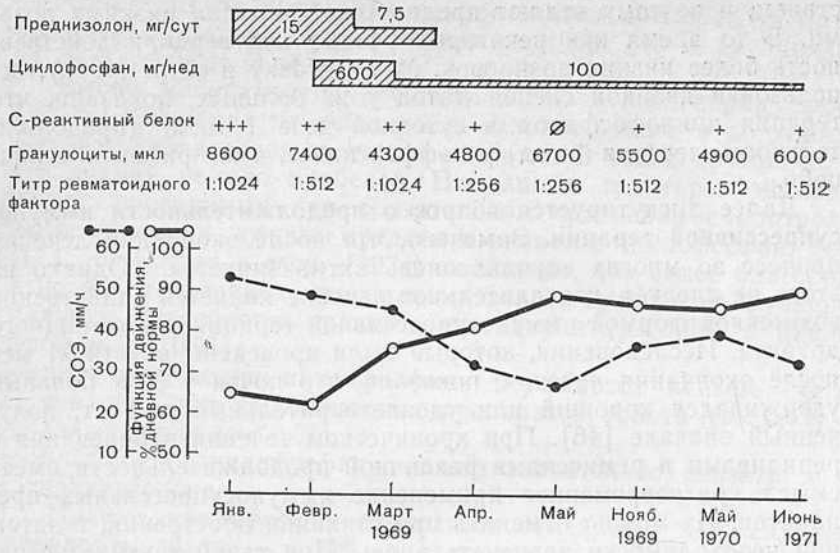


Рис. 28. Динамика активности и функциональных критериев ревматоидного артрита под влиянием длительного лечения циклофосфаном.

ные данные [16], мы считаем, что строгие противопоказания существуют только для терапии препаратами золота в процессе, до или после лечения иммуносупрессивными средствами из-за возможности суммарного побочного действия, особенно на гранулоцитопоэз.

С учетом этих соображений для проведения иммуносупрессивной терапии при ревматоидном артрите можно рекомендовать следующее. В первую очередь следует применять циклофосфан. Для ударной терапии его назначают на протяжении 4 нед в дозе 200 мг 3 раза в неделю в инъекциях. Многим больным необходимо в течение первых двух недель вводить по 0,6—1,2 г препарата в один или оба пораженных коленных сустава, а остаток внутривенно. При дальнейшем лечении больному еженедельно дается по 3 драже (3 раза по 50 мг). Эта доза приближается к самым нижним границам, рекомендуемым в литературных источниках (см. табл. 23). В большинстве наблюдаемых нами случаев она оказывается достаточно эффективной. В отношении повышения суточной дозы до 200 мг в начале терапии и до 100—150 мг при длительном лечении в резистентных случаях принципиальных возражений нет.

На рис. 28 представлено наше клиническое наблюдение. У 46-летней женщины со стадией заболевания II/2, у которой под влиянием иммуносупрессивной терапии удалось прекратить длительную терапию преднизолоном и добиться улучшения показателей СОЭ и двигательной функции суставов.

Динамическое наблюдение необходимо (кроме особых, обоснованных случаев) уже в начальной фазе лечения для оп-

ределения показаний к иммуносупрессивной терапии, ее эффективности и дозировке, а также для исключения общепринятых противопоказаний. Во время стационарного лечения проводят еженедельный контроль за гемоглобином или гематокритом, числом лейкоцитов и лейкоцитарной формулой, 1 раз в 14 дней определяют число ретикулоцитов и тромбоцитов, активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, исследуют функцию почек (креатинин сыворотки и осадок мочи). Для амбулаторного наблюдения за больным мы, как и большинство исследователей, считаем необходимым при применении низких и средних доз препаратов 1 раз в месяц исследовать гемоглобин и гематокрит, число лейкоцитов, тромбоцитов и по возможности ретикулоцитов, а также лейкоцитарную формулу для исключения депрессии костномозгового кроветворения, которое после отмены медикамента восстанавливается. Острые гематологические ситуации возникают очень редко [27]. При назначении больших доз эти исследования нужно проводить 2 раза в месяц.

Разноречивы данные об изменении уровня иммуноглобулинов, содержание которых зависит от дозы и свойств применяемого препарата. Уменьшение содержания иммуноглобулинов чаще наблюдается у детей, чем у взрослых, и бывает более выраженным при использовании циклофосфана, чем азатиоприна. Контроль за уровнем иммуноглобулинов показан в начале лечения, при длительной терапии с интервалами не более 3—6 мес. Кроме прочего, **определение эффективности длительной иммуносупрессивной терапии** при ревматоидном артрите в отдельных случаях затрудняется изменчивым течением заболевания. Анализ литературных данных осложнен из-за разного состава обследуемых больных, применения различных медикаментов и дозировок, а также из-за различных параметров, используемых для оценки эффективности лечения. Приблизительное представление дают данные, приведенные в табл. 24, на осно-

Таблица 24. **Эффективность различных иммуносупрессивных препаратов при ревматоидном артрите**

Препарат	Число наблюдений	Улучшение		Число публикаций
		число	процент	
Азатиоприн	485	293	60	28
Циклофосфан	356	268	75	10
Хлорбутин	70	44	63	3
Triaziquon	162	91	56	4
Метотрексат	21	21	100	1
Меркаптопурин	61	33	54	1
Подофиллиновая кислота	65	61	94	2
Итого	1220	811	66	49

вании изучения литературных источников. Без внимания можно оставить только результаты исследований некоторых авторов, которые приводят нереальные цифры — 90% и более случаев излечения. Однако с улучшением состояний у $^2/_3$ больных можно считаться. Этот факт особенно примечателен потому, что почти во всех публикациях сообщалось о тяжелых, резистентных к лечению формах заболевания.

В частности, отмечались следующие результаты:

— снижение активности патологического процесса, в ряде случаев с развитием полной ремиссии с нормализацией СОЭ, С-реактивного белка, соотношения белковых фракций и уменьшением уровня альфа-2-гликопротеидов [38]
— почти в 25% случаев снизились титры ревматоидных факторов
— уменьшение болей и увеличение подвижности суставов (уменьшение утренней скованности, повышение хватательной силы, улучшение функции ходьбы, уменьшение числа опухших и болезненных суставов, восстановление функциональной стадии)
— возможность уменьшения дозировки противовоспалительной базисной терапии, особенно глюкокортикостероидов.

Некоторые особенно хорошо документированные исследования заслуживают особого упоминания, хотя результаты их отчасти противоречивы. F. P. Alepa и сотр. (1970) обследовали 9 больных, которые на протяжении 4—15 мес ежедневно получали по 100—150 мг циклофосфана. При оценке иммунологического воздействия терапии по клиническим данным хороший или отличный эффект был отмечен у 8 из 9 больных. Под влиянием лечения снизились титры ревматоидных факторов и сывороточных иммуноглобулинов, показатель трансформации лимфоцитов in vitro на ФГА и другие митогены и специфические антигены. Как и при других аутоагрессивных заболеваниях, корреляции между выраженностью клинической ремиссии и степенью изменения иммунологических параметров отмечено не было. R. Rau (1972) у 15 больных, принимавших циклофосфан в общей дозе 12—24 г, установил статистически высокодостоверное понижение резко повышенного вначале уровня кислого альфа-1-гликопротеина и достоверное уменьшение СОЭ, содержания альфа-2-глобулинов, а также сывороточных IgG и IgM. J. Heck (1971) наблюдал за 44 больными, принимавшими циклофосфан в средней дозе 7,7 г, в течение около 2 лет и во всех случаях установил по меньшей мере умеренное улучшение.

Прогрессирования заболевания и поражения новых суставов не наблюдалось. Степень улучшения у 10 больных соответствовала ремиссионной ступени II, у 8 больных — ступени III по Steinbrocker. J. Denman с сотр. (1970), обследовав 20 больных, получавших азатиоприн и хлорбутин, и сравнив результаты с таковыми в нескольких контрольных группах, напротив,

не отметили определенного влияния этих препаратов. Улучшение наблюдалось только в 2 случаях, у 6 больных состояние ухудшилось и у 9 человек течение заболевания не изменилось. Подавить кожную реакцию или продукцию циркулирующих антител при иммунизации токсином столбняка, вакциной инфлюэнцы или бруцеллезным антигеном не удалось. Большего успеха добились J. Harris и сотр., которые наблюдали за 27 больными, получавшими на протяжении 30 мес азатиоприн. Дольше этого срока препарат принимали только 10 человек. Причинами отмены явились недостаточная эффективность (8 больных), гематологические (4), желудочно-кишечные (3) и прочие (2) осложнения. При этом четко отмечена возможность понизить дозу кортикостероидов, особенно в первые 12 мес лечения и после отмены препарата. Хороший эффект был отмечен также J. Hunter и сотр. (1975), наблюдавшими за больными в течение 40 мес.

Анализируя собственные исследования, мы пришли к заключению, что нужно раздельно оценивать результаты лечения непосредственно после его окончания и в отдаленные сроки. В первую группу были включены 168 больных (обследованы через 6—8 нед после начала лечения иммуносупрессивными препаратами) [29]: 130 женщин и 38 мужчин, средний возраст — около 55,2 лет; только 1 больной был моложе 30 лет. 82% больных получали до и в процессе лечения преднизолон; у 45% больных были тяжелые морфологические изменения III и IV стадии. В качестве критериев побочного действия служили частота и причины прекращения терапии, а также продолжительность побочных явлений в днях. Для оценки результата мы использовали субъективные показания больного о болях и общем самочувствии, врачебное заключение о степени отечности суставов, об общем состоянии и общем эффекте, температуру в области сустава, температуру тела, а также показатели СОЭ, лейкоцитоз, гемоглобин, электрофореграмму и С-реактивный белок. В табл. 25 представлены способы лечения. Применение азатиоприна для начальной терапии и меркаптопурина для длительного лечения оценивалось только лишь по данным амбулаторного лечения. В табл. 26 отражены побочные действия. Все осложнения удалось устранить без последствий путем прекращения лечения и/или с помощью адекватной терапии. Чаще всего побочные явления наблюдаются при применении Triaziquon (в 50% всех случаев и при прекращении лечения (в 10%). Непереносимость препарата преимущественно проявляется в нарушениях пищеварения; падение числа лейкоцитов ниже 3000/мм³ при лечении азатиоприном, меркаптопурином и циклофосфаном происходило в 2—4% случаев, а при применении Triaziquon этого не наблюдалось. В табл. 27 представлены критерии эффективности. Действие 3 препаратов по большинству параметров оценивается приблизительно одинаково. Правда, в отношении припухлости суставов, общего со-

Таблица 25. **Проведение иммуносупрессивной терапии при ревматоидном артрите в ревматологическом отделении специализированной больницы Фогельзанг**

Препарат	Начальная терапия			Длительная терапия
	продолжительность	общая доза	способ введения	
Азатиоприн	10 дней	1,5 г	3·1 табл. (150 мг/сут)	Меркаптопурин: 3·0,5 табл. (75 мг/сут)
Циклофосфан	4 нед	2,4 г	3 инъекции 600 мг/нед	2 драже (100 мг/нед)
	5 нед	3 мг	3 инъекции 0,6 мг/нед	1—2 капсулы (0,5—1 мг)/нед

Таблица 26. **Частота побочных действий иммуносупрессивных препаратов (исследование проводилось 6—8 нед спустя после начала лечения)**

Параметры	Азатиоприн или меркаптопурин n=123		Циклофосфан n=25		Triaziquon n=20	
	число	процент	число	процент	число	процент
Прекращение лечения						
через 1—2 нед	5	4	1	4	2	10
позднее	12	10	1	4	2	10
Причины прекращения лечения						
желудочно-кишечные расстройства	11	9	1	4	4	20
падение уровня лейкоцитов до 3000 мм³ и ниже	2	2	1	4	0	0
неэффективность	2	2	0	0	0	0
пневмония	2	2	0	0	0	0
Время побочного действия в днях:						
0 дней	93	76	21	84	10	50
до 7 дней	31	23	4	8	10	50
свыше 7 дней	1	1	0	0	0	0
Побочные действия						
желудочно-кишечные расстройства	28	23	3	12	8	40
лейкоциты ±4000/мм³	8	7	1	4	0	0
прочие	0	0	0	0	2	10

стояния, а также субъективной и объективной общей оценки преимущество имеют циклофосфан, а особенно Triaziquon. Большая частота побочных явлений его при применении наводит на мысль о том, была ли дозировка 3 препаратов эквивалентной по действию. Хотя мы для общей оценки использовали строгий критерий (очень хорошим результатом считалась полная клиническая ремиссия), объективно улучшение отмечено в 76—80% случаев, это выше, чем усредненный показатель по литературным данным. Этот факт можно объяснить прежде

Таблица 27. **Критерии эффективности различных иммуносупрессивных препаратов (анализ проводился 6—8 нед спустя после начала терапии)**

Параметры	Азатиоприн или меркаптопурин		Циклофосфан		Triaziquon	
	n=123		n=25		n=20	
	число	процент	число	процент	число	процент
Боль						
без изменений или усиление	17	14	4	16	3	15
незначительное уменьшение	78	63	13	52	12	60
существенное уменьшение	28	23	8	32	5	25
Воспалительный отек						
без изменений или увеличение	30	24	8	32	3	15
незначительное уменьшение	69	56	9	36	6	30
существенное уменьшение	24	20	8	32	11	55
Улучшение общего состояния	16	13	6	24	4	20
СОЭ прежняя или повышенная	92	75	16	64	15	75
сниженная	31	25	9	36	5	25
Общая объективная оценка состояния						
без изменений или ухудшение	29	24	6	24	4	20
хорошее	63	51	9	36	9	45
очень хорошее	31	25	10	40	7	35
Общая субъективная оценка состояния						
без изменений или ухудшение	56	46	13	52	8	40
хорошее	62	50	11	44	11	55
очень хорошее	5	4	1	4	1	5

всего кратковременностью наблюдения за данной группой больных.

В долгосрочное исследование были включены 63 больных, оценка непосредственно результатов лечения была уже представлена ранее. 50 из них получали азатиоприн или меркаптопурин, 8 — Triaziquon и 5 лечились циклофосфаном по схеме (см. табл. 24). Общая продолжительность наблюдения должна была составить 1233 мес (период наблюдения 9—26 мес, в среднем 19,6 мес после начала лечения), но у большинства больных лечение пришлось прекратить раньше, поэтому мы смогли оценить результаты лечения всего за 439 (в среднем 7) мес. Помимо параметров оценки непосредственных результатов исследования, мы обращали внимание на степень прогрессирования морфологических изменений и титр ревматоидного фактора. Некоторые данные будут приведены ниже. К концу контрольного периода иммуносупрессивную терапию получали только 13 из 63 больных. Причинами отмены препаратов в 17 случаях были побочные явления, преимущественно непереносимость, и в 3 — отсутствие эффекта. У остальных 30 больных время лечения составило 6 мес. Табл. 28 ориентирует в

Таблица 28. **Побочное действие различных иммуносупрессивных препаратов при средней длительности лечения 7 мес**

Параметры	Азатиоприн или меркаптопурин	Triaziquon	Циклофосфан
Время проявления побочного действия после начала лечения, мес	1,5	0,6	0
Частота побочного действия, %	28	50	0
Прекращение терапии из-за побочного действия, %	24	60	0
Наименьшее количество лейкоцитов $3 \cdot 10^8$/л, %	6	0	0

отношении побочного действия препаратов при длительном лечении иммуносупрессантами. Итак, складывается впечатление, что циклофосфан в общепринятых дозировках лучше переносится, чем другие препараты. В 9 случаях на фоне лечения или вскоре после отмены медикаментов производились оперативные вмешательства. Послеоперационный период протекал без осложнений. Благоприятное мнение о циклофосфане сложилось при оценке таких критериев его эффективности, как общее впечатление врачей, общее состояние больного, уменьшение СОЭ и воспалительных явлений в суставах. Уменьшение болей в суставах наблюдалось, напротив, чаще при применении Triaziquon, а падение титра ревматоидного фактора — при использовании меркаптопурина. Но в целом результаты 2-го контрольного исследования (длительного) оказались менее благоприятными, чем 1-го (непосредственного). Это особенно заметно, если сопоставить показатели общего впечатления врача при лечении тремя видами препаратов на двух этапах исследования (табл. 29).

Таблица 29. **Общая оценка иммуносупрессивной терапии в различные периоды наблюдения за 63 больными**

Общее впечатление врача об эффективности препарата	1-е контрольное исследование		2-е контрольное исследование	
	число	процент	число	процент
Без оценки	2	3	3	5
Хорошее или очень хорошее	45	72	30	48
Без улучшения, улучшение незначительное	16	25	16	25
Прогрессирование заболевания	0	0	14	22
Итого	63	100	63	100

В то время как через 6—8 нед после начала лечения удовлетворительный или очень хороший эффект наблюдался в 72% и ни в одном случае не отмечено прогрессирования заболевания, то при дальнейшем наблюдении через 19,6 мес и после продолжительной терапии в течение около 7 мес хорошие результаты установлены лишь в 48% случаев. У 22% больных отмечалось прогрессирование отдельных патологических признаков. Дифференцированная оценка трех препаратов показала, что неблагоприятное течение заболевания наблюдалось в основном у больных, леченных азатиоприном или меркаптопурином. При применении циклофосфана и Triaziquon удавалось закрепить хороший эффект терапии, наблюдавшийся вначале, и только в одном случае отмечалось прогрессирование заболевания. Подобная динамика активности процесса с минимальными ее показателями через 4—8 нед после начала терапии и последующим ее повышением в ряде случаев была отмечена также R. Fricke (1972) при многократных исследованиях. В отношении наших данных следует учитывать, что в большинстве случаев иммуносупрессивное лечение было закончено в среднем за 12 мес до намеченного контрольного исследования, поэтому оценивать долгосрочную терапию по этим результатам не представляется возможным.

При более поздней оценке с большим числом больных [29] оказалось, что циклофосфан ($n=319$) в отношении побочного действия более благоприятен, чем Triaziquon ($n=90$) (данные статистически высокодостоверны), чего нельзя сказать с достоверностью об азатиоприне ($n=141$). Большая эффективность Triaziquon по сравнению с другими препаратами не подтверждена при статистической обработке материала. Наименьшее число ухудшений наблюдается при лечении циклофосфаном (достоверность $p<0{,}05$) при сопоставлении с результатами терапии азатиоприном и Triaziquon вместе.

В заключение можно сказать, что при оценке эффективности иммуносупрессивной терапии ревматоидного артрита по данным литературы и результатам собственных исследований отмечается некоторое преимущество циклофосфана в отношении переносимости. Результаты оказались наиболее благоприятными при начале лечения ударными дозами и при более раннем прекращении терапии.

Особые замечания. Еще раз нужно подчеркнуть, что терапия ревматоидного артрита представляет собой комплексное лечение, которое, кроме фармакотерапии, включает консервативные и оперативные методы, а также физио- и трудотерапию. При медикаментозном лечении средствами выбора являются нестероидные противоревматические препараты (пиразолоновые производные, метиндол, бруфен, вольтарен). При их недостаточной эффективности применяют глюкокортикостероиды, делагил, препараты золота или пеницилламин. Эти средства обладают по меньшей мере in vitro определенным иммуносупрес-

сивным свойством. Подобное описание их действия в этой книге невозможно. Пеницилламин, несмотря на активное действие, мы не используем из-за опасения развития осложнений. В общем иммуносупрессивную терапию можно назначать только после того, как будут исчерпаны возможности всех других методов. Помимо химических иммуносупрессивных препаратов, в будущем, возможно, будут применять АЛГ, лейкоцитоферез и дренаж грудного протока (см. раздел 2). О благоприятном эффекте этих методов лечения пока имеются лишь единичные сообщения. Напротив, прочное место в лечении ревматоидного артрита занимает иммуностимуляция Levamisol [36]. Прививки БЦЖ и введение фактора переноса находятся в стадии клинических испытаний [28]. Лучевая терапия или удаление селезенки с целью иммуносупрессии при ревматоидном артрите неэффективны.

Важно упомянуть еще о часто применяющемся местном внутрисуставном лечении иммуносупрессивными препаратами. Технические указания имеются в специальной литературе [45]. Трудно ответить на вопрос, чем обусловлена эффективность этих средств: местным раздражающим действием подобно осмиевой кислоте или специфическим иммуносупрессивным действием. Проблема оценки эффективности внутрисуставного введения препаратов не столь сложна, т. к. для контрольных исследований нетрудно подобрать больных с двусторонним поражением коленных суставов одинаковой интенсивности. Контрольные исследования при этом проводятся в сравнении с группой нелеченных больных или леченных одним из сравниваемых препаратов. Из технических соображений внутрисуставное лечение иммуносупрессивными препаратами применяют практически только на коленных суставах при наличии в них выпота, так как при введении в полость других суставов можно легко ошибиться и ввести вещество периартикулярно.

При анализе результатов лечения путем введения в один сустав 0,5 мг иприта с гидрокортизоном, а в другой исключительно гидрокортизона H. Julkunen (1969) при обследовании 59 больных ревматоидным артритом в 32% случаев отметил бóльшую эффективность комбинированного лечения. Продолжительность ремиссий при использовании иприта была в среднем на 2,3 мес дольше, чем при применении только одного гидрокортизона. Лучшие результаты получены при лечении этим методом ранних стадий заболевания, а при деструктивных изменениях в суставах часто наступало ухудшение. Менее благоприятные результаты автор получил при внутрисуставном введении 50 мг Triaziquon 13 больным (в 4 случаях улучшение, в 2 ухудшение). Гистологическое исследование биоптатов суставов до и через 15 дней после введения этого препарата не показало каких-либо определенных изменений. Сравнительные исследования, проведенные U. Freund (1969) при раздельном введении глюкокортикостероидов и подофиллиновой кислоты

(200—400 мг) 30 больным, тоже продемонстрировали в 22 случаях лучший эффект иммуносупрессивных препаратов.

Мы обследовали 400 больных, которым в один или оба коленные суставы вводился циклофосфан. В 1 сустав препарат вводился 3 раза по 200 мг с интервалом в 3—4 дня. И хотя при этом не было проведено сравнительных исследований, однако почти в $^2/_3$ случаев наблюдались обратные развития выпота и уменьшение болей. В отличие от кратковременного действия глюкокортикостероидов иммуносупрессивные препараты дают более стойкий эффект продолжительностью в несколько месяцев. Однако по сравнению с ацетатом преднизолона более благоприятный эффект дает триамцинолон (Kenalog), хотя он менее действен, чем иммуносупрессивные препараты.

Внутрисуставное введение иммуносупрессантов особенно показано при незначительной активности процесса с наличием выпота в коленных суставах. Эта форма лечения может быть также рекомендована как предшествующая системному лечению циклофосфаном. После местных процедур (в дозе 0,6—1,2 г) переходят на внутривенное введение препарата, увеличивая дозу до 2,0 г.

5.3. ОСОБЫЕ ФОРМЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ДРУГИХ ПОДОБНЫХ СОСТОЯНИЙ

Патогенез ревматоидного артрита в детском возрасте аналогичен таковому у взрослых.

Заболевание у детей имеет 3 формы, при которых редко обнаруживают ревматоидный фактор и подкожные узелки:

— выраженный синдром Стилла, протекающий в некоторых случаях с высокой температурой, кожными высыпаниями, генерализованной лимфаденопатией и спленомегалией, хроническим иридоциклитом и особой локализацией процесса в суставах (шейный отдел позвоночника, челюстные суставы, илеосакральные сочленения и межфаланговые суставы)
— полиартикулярный ювенильный ревматоидный артрит
— моноартикулярный ювенильный ревматоидный артрит.

Показания к иммуносупрессивному лечению преимущественно такие же, как и для взрослых. Оно особенно рекомендуется при бурном течении синдрома Стилла и при полиартикулярном ювенильном ревматоидном артрите. E. Stoeber и сотр. (1967) считают, что абсолютными показаниями являются:

— злокачественное течение и прогрессирование процесса, создающие угрозу для жизни
— случаи, резистентные к другим видам терапии
— необходимость длительной терапии преднизолоном.

Иммуносупрессивная терапия противопоказана при склонности к инфекционным осложнениям, при поражении почек и костного мозга, а также при проведении хризотерапии. G. Kolle (1969) предостерегает, кроме того, от комбинированного ле-

чения бутадионом и иммуносупрессивными препаратами из-за опасности угнетения костномозгового кроветворения.

Аллергический субсепсис Висслера — Фанкони (болезнь Висслера) наблюдается преимущественно в детском возрасте. Его характерными симптомами являются интермиттирующая лихорадка, преходящая сыпь, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокая СОЭ и артриты. Несмотря на то что дискуссия по поводу его патогенеза до сих пор не закончена, большинство исследователей рассматривают это заболевание как особую форму течения синдрома Стилла. Соответствующим образом могут быть сформулированы показания к иммуносупрессивной терапии.

Отграничение синдрома Фелти от ревматоидного артрита при сходных патологоанатомических изменениях со стороны суставов основывается на особенностях клинической картины (увеличение селезенки и нейтропения). О значении специальных патогенетических факторов, например инфекционного, в развитии заболевания единого мнения нет. Пониженное число лейкоцитов при синдроме Фелти не расценивается как противопоказание к иммуносупрессивной терапии, т. к. под ее влиянием оно нормализуется.

Диагноз псориатического артрита (псориатическая артропатия) ставится на основании типичных изменений кожи и ногтей пальцев, отрицательных серологических данных и прочих отличающих его от ревматоидного артрита особенностей (среди них поражение позвоночника, суставов пальцев и подъязычно-крестцового сочленения, асимметричные девиации, костные пролиферации при рентгенологическом обследовании).

Синдромом Шегрена обозначается комбинация сухого кератоконъюнктивита и ксеростомии, которая развивается большей частью в комплексе с ревматоидным артритом или другими относящимися к коллагенозам артропатиями. При серологическом исследовании постоянно выявляются ревматоидные факторы, в том числе и при наличии симптомов ревматоидного артрита, и в 70% случаев антинуклеарный фактор.

Классический **симптомокомплекс при болезни Рейтера** (уретрит, конъюнктивит, артрит) может быть неполным. Кроме того, наблюдаются кратковременные поносы, изменения кожи и слизистых оболочек, а также висцеральные поражения.

При синдроме Бехчета имеется триада симптомов: изъязвления слизистых оболочек рта и половых органов, воспаления глаз и артриты. Более редко заболевание манифестирует колитом, энцефалитом и дерматитом, напоминающим узловатую эритему. Предполагается (ауто)иммунный генез.

При четырех последних заболеваниях показания к иммуносупрессивной терапии относительны. Она рекомендуется в основном при значительном прогрессировании патологического процесса и неэффективности других средств, особенно глюкокортикостероидов в переносимых дозах.

При других заболеваниях этой группы: анкилозирующем спондилите (болезнь Бехтерева, spondilitis ankylopoetica), ревматической полимиалгии и ревматической пурпуре (болезнь Шенлейна — Геноха) — показания к иммуносупрессивной терапии возникают редко, в зависимости от патогенеза и клинической картины. Хотя в литературе имеются сообщения о благоприятном эффекте иммуносупрессантов при анкилозирующем спондилите, течение этого заболевания не столь угрожающе, чтобы их использовать. Только при одновременном поражении многих суставов может потребоваться иммуносупрессивная терапия. При неосложненном течении заболевания, развивающемся обычно у лиц в возрасте до 30 лет, с помощью противовоспалительных и физиотерапевтических мероприятий удается сохранить работоспособность больных вплоть до пенсионного возраста. Ревматическая полимиалгия хорошо поддается лечению кортикостероидными препаратами, поэтому при длительном применении небольших доз гормонов большей частью наступает выздоровление. Применения иммуносупрессантов в большинстве случаев не требуется. При ревматической пурпуре угрожающее течение, по крайней мере у взрослых, бывает так редко, что можно обойтись обычными средствами.

Схема лечения и динамическое наблюдение. Для большинства приведенных здесь серонегативных полиартритов и спондилоартрозов показаны преимущественно лимфоцитолитически действующие препараты: азатиоприн, меркаптопурин и метотрексат. Только при часто серопозитивном синдроме Шегрена применяется циклофосфан, а при лейкопении — подофиллиновая кислота. В отношении дозировок, длительности лечения и возможности комбинации препаратов — см. положения, сформулированные для ревматоидного артрита. Дозировка для детского возраста представлена в табл. 30. G. Kölle советует максимальную дозу азатиоприна 3 мг/кг применять не более 8 нед и при длительной терапии переходить на дозу 2,9 мг/кг, уменьшая ее через 6 мес до 2,5 мг/кг. Некоторые авторы рекомендуют постепенное увеличение дозировок.

Таблица 30. **Дозировки иммуносупрессивных препаратов при ювенильном ревматоидном артрите при отсутствии противопоказаний (модификация по K. Fischer, 1970, и G. Kölle, 1969)**

Препарат	Суточные дозы, мг/кг	
	начальная терапия	длительное лечение
Азатиоприн	3 (до 5)	2—3
Циклофосфан	однократно 15—18 в/в	с 10-го дня 2
Меркаптопурин	2—3	1—2

Таблица 31. **Частота контрольных исследований при иммуносупрессивной терапии ювенильного ревматоидного артрита**

Параметры	Периодичность исследований	
	в начале терапии	при длительном лечении
Лейкоциты	2 раза в неделю	2 раза в месяц
Лейкоцитарная формула	»	»
Hb или гематокрит	1 раз в неделю	1 раз в месяц
Эритроциты	»	»
Тромбоциты	»	»
Осадок мочи	»	»
Аминотрансферазы	1 раз в месяц	Каждые 2—3 мес
Иммуноглобулины	»	»

При динамическом наблюдении за больными детьми нужно помнить о повышенной опасности развития тромбоцитопении и особенно часто наблюдающемся падении содержания иммуноглобулинов сыворотки, что чревато инфекционными осложнениями. Анизо- и макроцитоз, а также повышение уровня гемоглобина Е свыше 32 пг указывает на развитие осложнений, что требует повышенной бдительности и более частого контрольного исследования [30]. Если число гранулоцитов падает ниже $2 \cdot 10^8$/л, то необходимо уменьшить дозу. При падении числа лейкоцитов ниже $1{,}5 \cdot 10^8$/л препарат следует отменить. В отношении частоты контрольных исследований ориентирует табл. 31.

При псориатическом артрите средством выбора является метотрексат. Из-за особенностей эпидермальной клеточной кинети-

Таблица 32. **Результаты иммуносупрессивной терапии особых форм ревматоидного артрита и других близких состояний**

Заболевания	Препараты	Число случаев	Улучшение		Число публикаций
			число	%	
Ювенильный ревматоидный артрит	Азатиоприн, меркаптопурин	79	44	53	6
Синдром Фелти	Азатиоприн	2	2	100	1
Псориатический артрит	Метотрексат, Triaziquon, азатиоприн, циклофосфан	43	38	77	5
Синдром Шегрена	Азатиоприн, циклофосфан	6	6	100	5
Синдром Бехчета	Азатиоприн	5	5	100	3
Анкилозирующий спондилит	Азатиоприн, циклофосфан	13	13	100	1
Ревматическая полимиалгия	Азатиоприн	3	2	67	2
Ревматическая пурпура	Азатиоприн	3	2	67	2

ки введение препарата лучше всего осуществлять по схеме Weinstein: по 2,5—7,5 мг внутрь с интервалом в 12 ч 3 раза в неделю с четырехкратным повторением этого цикла [49].

Для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии вышеперечисленных заболеваний необходимо сопоставить собственные данные и литературные статистические данные (табл. 32).

При ювенильном ревматоидном артрите об успехе лечения судят по тем же параметрам, что и при формах этой болезни, наблюдающихся у взрослых: полная или частичная ремиссия различной продолжительности с исчезновением лихорадки, кожных высыпаний, понижением СОЭ и содержания С-реактивного белка, возможность сократить дозу кортикостероидных гормонов и уменьшение воспалительных явлений в суставах.

Два случая аллергического субсепсиса Висслера следует рассмотреть подробнее. Истории болезни были получены из детской клиники Медицинской академии Магдебурга (за что мы благодарим бывшего директора клиники проф. Nissler и проф. Thal) и из клиники внутренних болезней Шарите, Берлин (опубликовано совместно с E. Apostoloff и G. Hermanny. — Dtseh. Gesunolh.-Wesen, 1966, 21, 2011).

Ребенок, которому к началу заболевания было 6 лет и 5 мес, сначала лечился в течение 3 мес в стационаре с диагнозом синдром Стилла. Через 5 мес после выписки он в мае 1961 г. вновь прибыл на клинический прием уже с типичной картиной болезни Висслера. Потребовались 7 лет беспрерывного стационарного лечения с ежедневным назначением ацетата преднизона в дозе 15—80 мг.

При многократных попытках понизить суточную дозу до 15—20 мг преднизона наблюдались обострения. Осложнением длительной кортикостероидной терапии большими дозами явились задержка роста в длину (дефицит роста достиг 25 см) и выраженный экзогенный синдром Кушинга. С 2581-го дня лечения была начата длительная терапия азатиоприном по 150 мг в день, благодаря чему без особых трудностей удалось сократить дозу преднизона. Ребенок был выписан из клиники через 112 дней после начала иммуносупрессивной терапии с рекомендацией приема азатиоприна по 150 мг в день, а также альтернирующей терапии преднизоном в суточной дозе 5,0—7,5 мг. Ремис-

Таблица 33. **Дозировки препаратов при иммуносупрессивной терапии СКВ (по литературным данным)**

Препараты	Суточные дозы	
	начальные	поддерживающие
Азатиоприн	150—400 мг (2—5 мг/кг)	30—350 мг 75—150 мг
Меркаптопурин	100—150 мг (около 2 мг/кг)	50—75 мг (около 1 мг/кг)
Циклофосфан	200 мг (2,5 мг/кг)	100 мг (около 1,5 мг/кг)
Хлорбутин	15 мг (0,2 мг/кг)	10 мг (около 0,15 мг/кг)

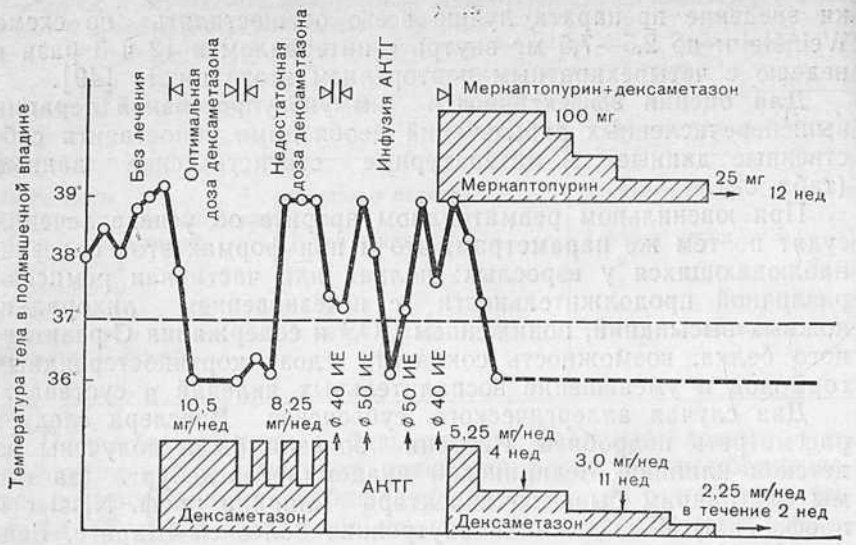


Рис. 29. Влияние меркаптопурина на течение аллергического субсепсиса Висслера и возможность сокращения при этом дозы глюкокортикостероидов.

сия отмечалась в течение 4 лет последующего наблюдения. Дозы препаратов при длительной терапии были уменьшены, а затем совсем отменены.

У 17-летней больной 15 лет назад был диагностирован аллергический субсепсис Висслера. В последние годы удалось устранять лихорадку только благодаря применению препаратов коры надпочечников. При попытке отменить глюкокортикостероиды уже через несколько часов появлялась сыпь и повышалась температура. В течение 3 последних лет у больной определялись признаки экзогенно обусловленного синдрома Кушинга и задержка роста. После того больному дополнительно назначили антиметаболиты, дозу глюкокортикостероидов удалось сократить на 80%, и при этом лихорадка не возобновлялась. Более подробно это отражено на рис. 29.

При лечении псориатического артрита метотрексатом наряду с уменьшением воспалительного процесса в суставах и других органах наблюдается и обратное развитие кожных изменений [40]. Это удается отметить уже с 4-го дня лечения при гистологическом исследовании. Поэтому данный препарат можно рассматривать как средство базисной терапии [40].

Хорошо поддается иммуносупрессивной терапии синдром Бехчета. В литературе сообщается о чрезвычайно быстром улучшении состояния кожи, слизистых оболочек и суставов. Поражения сосудистой оболочки глаз наблюдаются реже и протекают в менее тяжелой форме, чем при лечении другими медикаментами. Несмотря на это, в настоящее время еще нельзя разработать твердых терапевтических рекомендаций из-за недостаточного числа наблюдений.

Особые замечания. Как и при ревматоидном артрите, при других воспалительных ревматических заболеваниях на первом месте в медикаментозной комплексной терапии стоит неспе-

цифическая противовоспалительная терапия, включая кортикостероиды. Особыми мероприятиями, предусматриваемыми в плане лечения синдрома Фелти, является спленэктомия, а при резистентных формах анкилозирующего спондилита — лучевая терапия в форме рентгенотерапии или применения тория X.

5.4. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Наряду с неэрозивным артритом и кожными изменениями **клиническая картина** системной красной волчанки (СКВ) характеризуется преимущественно вовлечением в патологический процесс почек и серозных оболочек, органическим церебральным синдромом, феноменом Рейно, рецидивирующей пневмонией, анемией с положительной пробой Кумбса, а также лимфо-, лейко- и тромбоцитопенией.

Типичными морфологическими и иммунологическими изменениями в почках являются диффузное утолщение стенок капилляров клубочков, а также гранулярное отложение IgG и комплемента (иммунокомплексный гломерулонефрит). В большинстве случаев наблюдаются изменения серологических проб: давно известный феномен LE, объясняемый фагоцитозом клеточного материала, циркулирующие антитела, реагирующие с ядерными белками. В то время как феномен LE и антитела к ядерному белку имеют только диагностическое значение, антитела к нативной ДНК играют патогенетическую роль при развитии нефрита. Другие антитела, например к экстрагируемому ядерному материалу, возможно, выполняют защитную функцию. Антитела к гистону, IgG (ревматоидному фактору), тромбоцитам, эритроцитам, факторам свертывания, а также к большому количеству других органных антигенов могут играть эпизодическую роль в возникновении изменчивой симптоматики.

По результатам современных клинических и экспериментальных исследований, **в патогенезе** болезни имеют значение, вероятно, генетически обусловленные иммунологические нарушения, суть которых состоит в понижении клеточного иммунитета и повышении антителообразования. Этому могут способствовать аномальное деление и активация иммунокомпетентных клеток под влиянием вируса. Этот измененный иммунологический статус объясняет предрасположенность к антителообразованию при контакте с вирусными антигенами и нуклеиновыми кислотами, которое ведет к вышеуказанным серологическим нарушениям. Дефект иммунной защиты обусловливает одновременно повышенную готовность клеточных элементов к малигнизации.

Улучшение диагностических возможностей благодаря применению простого в техническом отношении метода иммунофлюоресцентной микроскопии для выявления антинуклеарного фактора позволило установить, что СКВ характеризуется очень широким прогностическим и клиническим спектром. Продолжи-

тельность жизни больных до 10 и более лет не считается редкостью, поэтому **иммуносупрессивная терапия показана не всегда.** В неактивных или малоактивных случаях заболевания удается длительное время обходиться без медикаментов вообще или применять небольшие дозы глюкокортикостероидов. Лишь только, когда возможности такого лечения исчерпываются, нужно иметь в виду иммуносупрессивную терапию. В настоящее время она не получила всеобщего признания.

При этом заболевании **практически не существует абсолютных противопоказаний к иммуносупрессивной терапии.** Даже при изменениях со стороны крови и костного мозга подход должен быть дифференцированным. Как и при синдроме Фелти, картина крови под влиянием лечения может улучшиться.

На рис. 30. схематически показано изменение картины крови в результате иммуносупрессивной терапии при тяжелой анемии и гранулоцитопении на фоне СКВ. До лечения гемоглобин составлял 4,8 г%, число лейкоцитов достигало 800, а гранулоцитов 40/мкл. Под влиянием преднизолона (начальная суточная доза — 200 мг) резко повысилось число лейкоцитов, в то время как показатель гемоглобина был ниже 10 г%. При уменьшении дозы преднизолона и кратковременной отмене глюкокортикостероидов число лейкоцитов уменьшилось. Под влиянием меркаптопурина гемоглобин и число лейкоцитов нормализовались (наблюдение E. Apostoloff и сотр., 1967).

На рис. 31 показано влияние циклофосфана на СКВ. После безуспешной терапии преднизолоном (суточная доза 40 мг) в течение нескольких месяцев 22-летнему мужчине, страдающему СКВ, был назначен циклофосфан, благо-

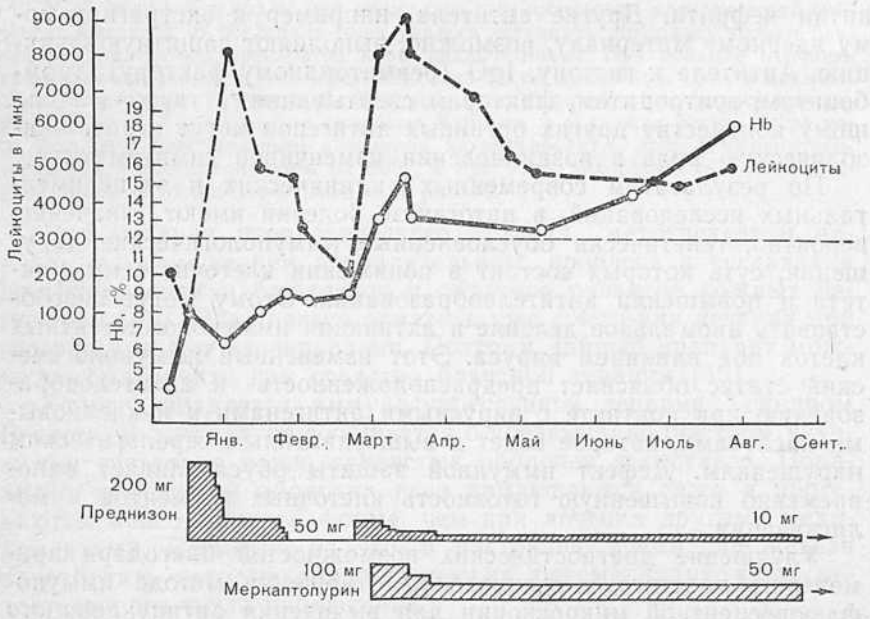


Рис. 30. Изменение гематологической симптоматики под влиянием меркаптопурина.

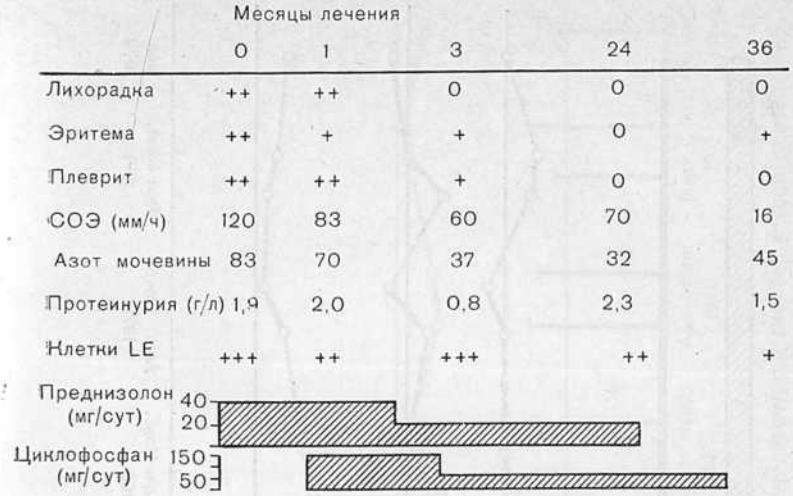
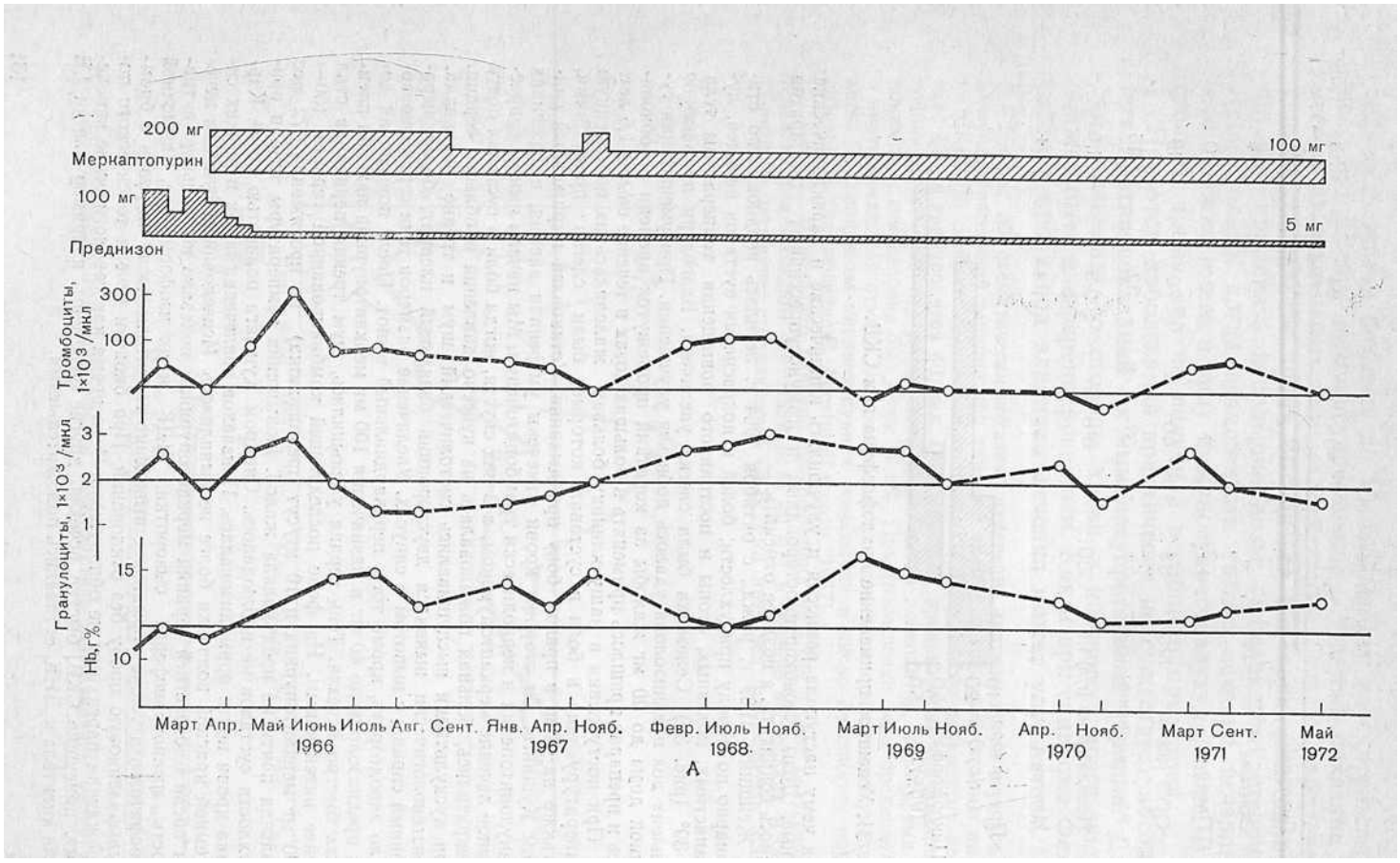


Рис. 31. Успешное применение циклофосфана при СКВ.

даря чему наступила ремиссия и улучшились клинические и параклинические данные. Дозы глюкокортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов удалось сократить, а позднее отменить.

Женщина, 1939 г. рожд., с октября 1964 г. лечилась неоднократно стационарно по поводу припухлости, болей и покраснения суставов пальцев, лучезапястных, коленных, стопы и постоянного повышения температуры тела до 39° (рис. 32). Селезенка была слегка увеличена. Благодаря применению больших доз преднизолона удалось добиться улучшения. При уменьшении суточной дозы до 20 мг жалобы за короткий промежуток времени возобновились и препарат пришлось применять в больших дозах в течение свыше 1,5 лет.

При поступлении в нашу клинику больная жаловалась на повышенную температуру тела и боли в суставах, которые были слегка припухшими, а также на боли в правом боку при дыхании. Установлен выраженный синдром Кушинга. Со стороны крови отмечены умеренная анемия, выраженная гранулоцитопения и периодически тромбоцитопения. Мы начали иммуносупрессивное лечение меркаптопурином, а 3 нед спустя, когда боли в суставах почти прекратились, больная пожаловалась на чувство давления в области сердца. При аускультации выслушивались систолический шум и трение перикарда. Рентгенологически выявился двусторонний базальный плеврит, более выраженный справа, с выпотом в синусах. Увеличение размеров тени сердца позволило заподозрить, кроме того, перикардиальный выпот. После повышения дозы преднизолона до 40 мг и назначения 100 мг меркаптопурина явления плеврита быстро исчезли. Тень сердца уменьшилась, шум трения перикарда стал менее интенсивным. На фоне последующей комбинированной терапии (50—100 мг меркаптопурина и 10 мг/сут преднизолона) на протяжении 72 мес больная почти не предъявляла жалоб. Повышения температуры тела и припухлости суставов не наблюдалось. Синдром Кушинга полностью исчез. Картина крови почти нормализовалась. Признаков вовлечения почек в рамках системной красной волчанки более не выявлялось. Исследование функции печени после многолетней терапии меркаптопурином показало нормальную активность аминотрансфераз сыворотки, ЛДГ и их изоферментов, щелочной фосфатазы, а также нормальное выведение галактозы после нагрузки и бромсульфалеиновую пробу без отклонений. При биопсии печени токсического повреждения паренхимы не обнаружено. В то время как серологические изменения, присущие СКВ, быстро исчезли, другие феномены, например клетки LE или антитела к ДНК, оставались положительными.



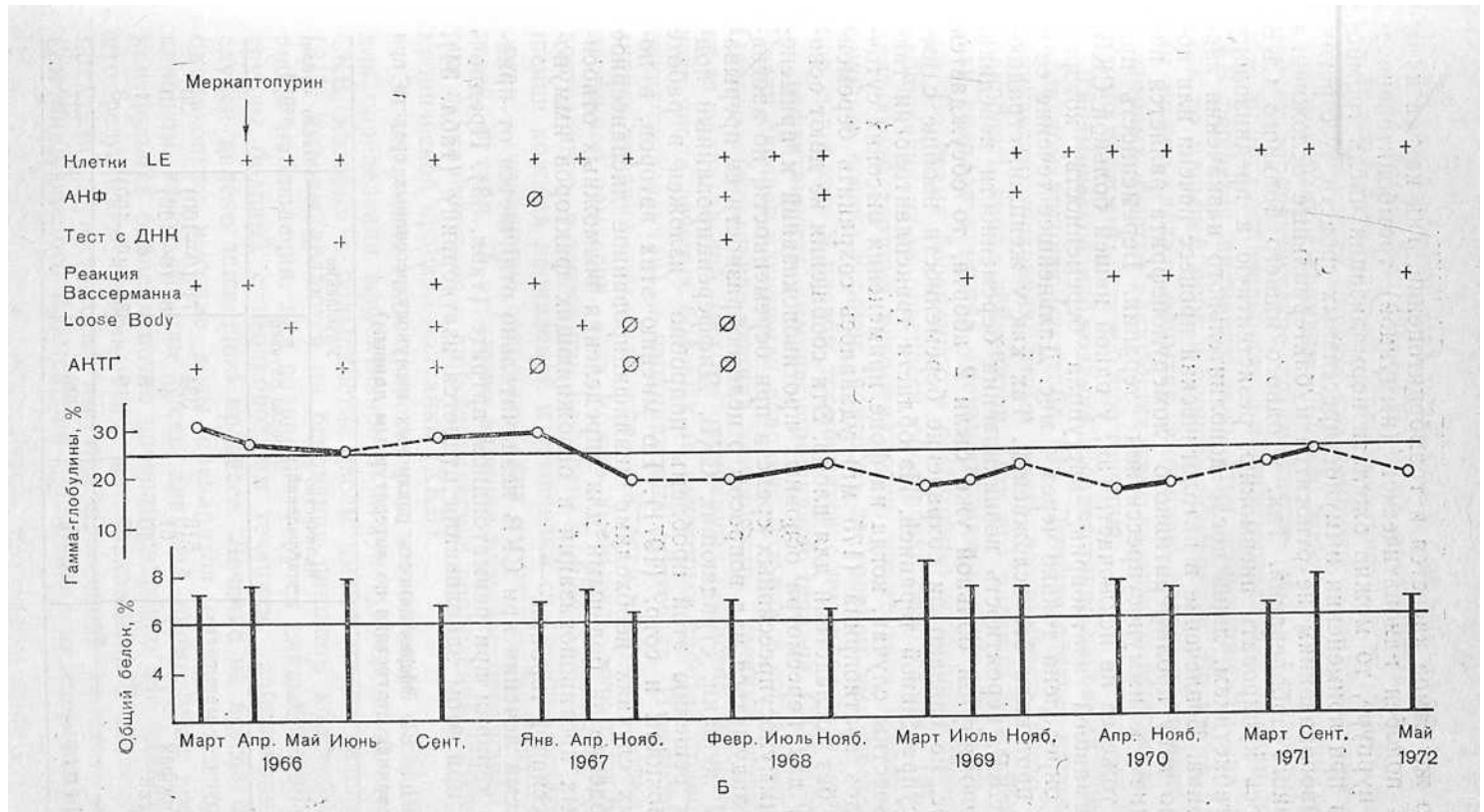


Рис. 32. Эффективность длительного лечения меркаптопурином больной СКВ с гемолитической анемией и тромбоцитопенией.

То же самое касается и тромбоцитопении. Так как ее патогенез подобен идиопатической (иммунной) тромбоцитопенической пурпуре, то можно ожидать нормализации числа тромбоцитов при применении иммуносупрессивных средств. К строгим противопоказаниям не относятся и бактериальные осложнения основного заболевания. Так, у одного нашего больного СКВ удалось купировать пневмонию, резистентную к преднизолону и антибиотикам, лишь после дополнительного назначения азатиоприна. Вовлечение в патологический процесс печени или почек по типу пролиферативного гломерулонефрита является показанием к иммуносупрессивной терапии. Беременность при СКВ тоже ее не исключает. Так, у одной нашей больной СКВ, принимавшей азатиоприн, наступила беременность, которая была определена только через 4 мес. Дальнейшее течение ее и роды протекали без осложнений. Так как у женщин, страдающих СКВ, вероятность возникновения беременности невелика, а у упомянутой больной уже были 2 аборта, то обсуждается вопрос, не связано ли сохранение беременности вообще с иммуносупрессивной терапией. Из области трансплантологии также известны случаи, когда на фоне применения высоких суточных доз азатиоприна (175 мг) удавалось сохранить беременность без последствий для плода. Эти сообщения не дают оснований для пересмотра основных противопоказаний к применению иммуносупрессивных средств при беременности, но заставляют задуматься над вопросом о целесообразности ее прерывания у женщин, страдающих СКВ. Дифференцированный подход к решению этой проблемы подробно изложен в работе F. Apostoloff и сотр. (1971). По мнению этих авторов, в подобных случаях необходимо квалифицированное диспансерное наблюдение за больными для определения возможных относительных противопоказаний и осложняющих факторов иммуносупрессивной терапии.

Схема лечения при СКВ незначительно отличается от принципов терапии при ревматоидном артрите (табл. 33). Предпочтение при этом заболевании отдается азатиоприну (табл. 34).

Таблица 34. **Эффективность различных иммуносупрессивных средств при СКВ (сводная статистика по литературным данным)**

Препараты	Количество наблюдений	Улучшение		Число публикаций
		число случаев	%	
Азатиоприн, меркаптопурин	515	334	71 (0—100)	30
Циклофосфан	61	40	86 (0—100)	3
Хлорбутин	10	8	80	1
Прочие	30	16	53 (40—100)	3
Итого	616	398		37

Начальная суточная доза у взрослых больных со средней массой тела составляет 200—300 мг на протяжении 10—30 дней. После этого переходят на поддерживающую дозу 75—150 мг/сут. Существует также мнение, что комбинация иммуносупрессанта с глюкокортикостероидом (7,5—10 мг/сут преднизолона) расширяет терапевтические возможности обоих препаратов. Вопрос о продолжительности иммуносупрессивной терапии при СКВ решается индивидуально. При эффективности она показана по меньшей мере в периоде обострения. Во время ремиссии можно сделать попытку осторожно прервать лечение. При повторных, быстро следующих друг за другом рецидивах необходимо проводить длительную терапию.

Динамическое наблюдение соответствует таковому при ревматоидном артрите (см. табл. 31). Лечение следует начинать в клинических условиях, чтобы иметь возможность часто контролировать число лейкоцитов. При его падении ниже 3000/мм³ дозу препарата нужно уменьшить или вообще прервать лечение. Во время беременности необходимо особенно интенсивное наблюдение из-за опасности обострения заболевания [2]. При длительной терапии рекомендуются, кроме того, исследование функции печени и почек, контроль за уровнем иммуноглобулинов сыворотки и числом тромбоцитов с интервалом в 2—3 мес.

Эффективность иммуносупрессивной терапии СКВ высокая. Число случаев улучшения довольно большое и составляет 71%. Однако объективная оценка успешности лечения затруднена из-за значительной частоты спонтанных ремиссий, незначительного числа леченых больных (в некоторых работах приводятся единичные случаи) и неодинаковых критериев. Иммуносупрессивная терапия считается успешной, если наступает полная или частичная ремиссия, если можно уменьшить дозу глюкокортикостероидов, а также при улучшении общего состояния, уменьшении кожных проявлений и изменений со стороны внутренних органов, улучшении серологических и гематологических показателей. В табл. 35 отражено влияние иммуносупрессивной терапии на клинические и параклинические проявления системной и хронической красной волчанки (ХКВ).

За последние годы проведен ряд контрольных исследований для определения эффективности иммуносупрессивной терапии СКВ, которые в большинстве своем имеют много недостатков [31]: выводы делаются на основании слишком короткого периода наблюдения, для сравнения берутся слишком маленькие группы больных с неоднородным течением заболевания или случаи далеко зашедшего процесса. Лечение не всегда бывает одинаковым: высокие дозы препаратов назначаются или на слишком короткий, или очень длинный промежуток времени; контрольная биопсия почек проводится редко. Не удивительно, что результаты получаются неодинаковыми: 8 исследований показали преимущество иммуносупрессивной терапии или ее комбинированного применения с глюкокортикостероидами, а в

Таблица 35. **Влияние меркаптопурина и азатиоприна на основные клинические и параклинические признаки СКВ (30 наблюдений) и ХКВ (10 наблюдений) (по E. Apostoloff, I Мед. клиника Шарите, Берлин)**

Признаки	СКВ			ХКВ		
	патологические данные	улучшение	без изменений	патологические данные	улучшение	без изменений
Суставы						
субъективно	26	18	8			
объективно	20	11	9			
Кожа	15	4	11	10	4	6
Сердце						
субъективно	14	6	8			
объективно	13	0	13			
Легкие	6	2	4			
Почки	13	3	10			
СОЭ	27	11	16	2	1	1
Анемия	17	9	8	3	0	3
Гипергаммаглобулинемия	23	14	9	6	4	2

4 сделано отрицательное заключение. R. Cade и сотр. (1973) разделили больных на 4 группы (получавшие глюкокортикостероиды, азатиоприн, азатиоприн в комбинации с гепарином, преднизолон). Наилучшие результаты получены в группе больных, леченных только азатиоприном. J. V. Donadio и сотр. (1974), напротив, отмечали худший результат при комбинированном лечении азатиоприном и глюкокортикостероидами, чем при использовании только одного преднизолона. Другое сравнительное исследование [13] монотерапии циклофосфаном и глюкокортикостероидами показало преимущество последних. Однако в другом исследовании с повторной биопсией почек J. P. Hayslett и сотр. (1972) установили, что при лечении одним преднизолоном в течении до 11 мес ремиссии диффузного пролиферативного гломерулонефрита не наступило. Только комбинированное лечение с азатиоприном привело к существенному улучшению состояния почек. В единственном пока двойном слепом исследовании у 38 больных волчаночным гломерулонефритом [42], леченных циклофосфаном, азатиоприном и плацебо, все 6 общих параметров эффективности и 3 почечных с достоверностью показали преимущество циклофосфана по сравнению с азатиоприном и плацебо.

Таким образом, убедительные данные свидетельствуют о большей пользе иммуносупрессивной терапии или ее комбинации с преднизолоном по сравнению с монотерапией глюкокортикостероидами. Это особенно касается больных с пораженными почками. Однако многие вопросы еще требуют дальнейшего изучения.

Особые замечания. Важно помнить, что всем больным нужно избегать солнечного облучения, прививок, трансфузий цель-

ной крови. Медикаментозная базисная терапия, как и прежде, проводится делагилом и глюкокортикостероидами. Целесообразность дополнительных методов терапии следует тщательно обдумывать, т. к. велика опасность сенсибилизации, особенно в отношении пиразолонов, барбитуратов и антибиотиков. Даже инфекционные осложнения нужно лечить под защитой преднизолона в суточной дозе 30—40 мг.

Применение иммуностимуляции при данной патологии открывает новые терапевтические возможности, однако исследований в этом направлении пока мало и окончательного заключения сделать нельзя. Женщинам детородного возраста следует пользоваться преимущественно механическими противозачаточными средствами, особенно в период обострения, во время иммуносупрессивной терапии и при поражениях почек, требующих прерывания беременности [2].

5.5. ПРОЧИЕ КОЛЛАГЕНОЗЫ (СМ. ТАКЖЕ 11.4—11.6)

Прогрессирующая склеродермия представляет собой тяжело протекающее заболевание, часто со смертельным исходом, клиническая симптоматика которого до развития индуративной стадии характеризуется нарушениями секреции слюны, пота, слезоотделения, а также синдромом Рейно. При морфологическом исследовании выявляют изменения соединительной ткани: уплотнение, набухание и гиалинизация коллагеновых волокон, атрофия структур кожи и внутренних органов, а также в некоторых случаях артериты и синовиты. Серологические признаки аутоагрессии обнаруживаются редко. А гаммаглобулиновый фактор определяется максимум у 20% больных, часто сообщается об обнаружении антинуклеарного фактора.

В отношении терапии мнения сходятся только в том, что удовлетворяющих форм лечения заболевания не существует. Предлагались гиалуронидаза, D-пеницилламин, ультразвук, прогестерон, маленькие или средние дозы глюкокортикостероидов, однако некоторые авторы их отвергают. Из различных форм этой болезни иммуносупрессивную терапию можно применять только при прогрессивной склеродермии. Однако и здесь мнения расходятся. Например, Lillkvist и Stalder считают эту форму склеродермии абсолютным показанием к иммуносупрессивной терапии, а другие исследователи не получали от нее существенного эффекта [23]. При локализованных, спонтанно излечивающихся формах (Sclerodermia circumscripta, Morphaea) иммуносупрессанты не используются, проводится местное лечение.

Дерматомиозит протекает с отечным, болезненным, красноцианотичным опуханием век и различных участков кожи, с развитием в более позднем периоде де- или гиперпигментаций, мышечной слабости (иногда дисфагии), с артралгиями и артритами. По-разному сообщается о положительной синтропии с

Таблица 36. **Сводная статистика по результатам лечения иммуносупрессивными препаратами некоторых коллагеновых болезней**

Заболевания	Препараты	Число случаев	Улучшение		Число публикаций
			число	%	
Прогрессивная склеродермия	Азитиоприн, меркаптопурин	46	19	40	11
Дерматомиозит	Азатиоприн	20	13	65	7
Узелковый панартериит	Азатиоприн, меркаптопурин	53	41	82	21
Гранулематоз Вегенера	Азатиоприн, циклофосфан	26	24	88	13

опухолями (особенно желудочно-кишечного тракта) и меланомами. Гистологически отмечается некроз отдельных мышечных волокон с интерстициальной воспалительной инфильтрацией, позднее могут возникать обызвествления в пораженных мышцах. Ангиопатии обнаруживаются в форме периваскулярных инфильтратов, особенно в желудочно-кишечном тракте, в подкожном жировом слое и ЦНС. Аутоиммунные феномены наблюдаются редко, до сих пор описан лишь один случай, при котором был обнаружен антинуклеарный фактор.

Несмотря на то что иммунный генез этого заболевания не подтвержден, неоднократно сообщалось о хорошем эффекте иммуносупрессивных препаратов (табл. 36). Показания к применению этих препаратов такие же, как и при склеродермии. Однако на первом месте в лечении заболевания стоят глюкокортикостероиды. Особые мероприятия показаны при развитии параличей глотательной и дыхательной мускулатуры. Трансфузий крови следует по возможности избегать.

Узелковый панартериит характеризуется некротизирующим васкулитом, который в классической форме поражает средние артерии и может вызывать различные нарушения в органах и системах организма. При этом развиваются неврологическая симптоматика, полисиновиты и артриты. Иногда удается обнаружить антигаммаглобулиновые и антинуклеарные факторы. По гистологическим и клиническим данным наблюдаются переходы в гигантоклеточные и аллергические артериииты. Вопросы о том, связан ли патогенез данного заболевания, как и прочих коллагенозов, с протекающей в стенке сосуда реакцией антиген — антитело, остается открытым. Для лечения сначала применяют глюкокортикостероиды, а при отсутствии эффекта или при симптомах гиперкортицизма — иммуносупрессивные препараты.

Гранулематоз Вегенера имеет большое сходство с вышеописанными синдромами артериита. Этиология его неизвестна.

Действие иммуносупрессивных препаратов при этом заболевании, как показал опыт, особенно благоприятно. Гранулематоз Вегенера часто причисляется к коллагенозам (подробности см. раздел 12.1).

Схема лечения. Твердое заключение о показаниях к иммуносупрессивной терапии при этих заболеваниях сделать еще труднее, чем при ревматоидном артрите и СКВ, из-за незначительности числа наблюдений. Для лечения до сих пор применяли исключительно азатиоприн и меркаптопурин в тех же дозировках, что и при СКВ (см. табл. 33). Относительно динамического исследования в монографии нет особых данных, его нужно проводить с учетом особенностей заболевания у каждого конкретного индивидуума.

По данным сводной статистики, **иммуносупрессивная терапия эффективна** и при этих заболеваниях (см. табл. 36). Однако вновь обращает на себя внимание незначительное число наблюдений в опубликованных работах. Почти во всех случаях применялся азатиоприн, реже меркаптопурин. Хороший эффект отмечен в первую очередь при гранулематозе Вегенера и узелковом панартериите, в меньшей мере при дерматомиозите, несуществен при склеродермии. В частности, при различных заболеваниях наблюдались обратное развитие специфической симптоматики и воспалительных изменений, полные или частичные ремиссии, а также улучшение общего состояния. До настоящего времени описаны 2 случая лечения дерматомиозита и 1 — височного артериита с помощью АЛГ. Результаты были благоприятными у всех больных.

5.6. РЕЗЮМЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Если проанализировать результаты лечения коллагенозов иммуносупрессивными препаратами, то можно сделать заключение об их эффективности, несмотря на разную методику ее определения и недостаточную документацию. Однако нельзя не заметить, что результаты не всегда удовлетворяют ожидания. Конечно, иммуносупрессанты до сих пор используются чисто эмпирически, т. к. большей частью нет определенных моделей этих заболеваний на животных и наши знания об их патогенезе недостаточны. Вследствие этого можно сравнить состояние, в котором находится изучение средств, применяемых в настоящее время для иммуносупрессии, с развитием учения об антибиотикотерапии в начале нашего столетия. Изучению этих препаратов препятствует то обстоятельство, что область применения иммуносупрессивных средств ограничена случаями, при которых другие методы неэффективны, а прогрессирование заболевания или побочное действие прочих лечебных форм создают угрозу для жизни. Как ранее упоминалось, поводом для ограничения показаний является не столько действительная токсичность иммуносупрессантов, сколько в большей мере опа-

сение повышенного канцерогенеза при их длительном использовании. Исходя из патогенеза коллагеноза, нельзя считать идеальным применение этих препаратов в ограниченном количестве на поздних стадиях болезни. Продолжительный эффект может быть получен только при их использовании на ранних стадиях заболевания в процессе аутосенсибилизации [24]. Это положение уже отчасти подтверждено на практике [19]. При этом имеет также значение ранняя диагностика.

Важнейшие задачи, которые нужно будет решить в будущем для улучшения результатов иммуносупрессивной терапии коллагенозов, следующие:

— выяснение патогенетических процессов, распознавание и уточнение патологической иммунологической ситуации с использованием средств, стимулирующих иммунитет
— поиск веществ избирательного действия на отдельные иммунные функции, не вызывающих осложнений (фагоцитоз антигенного материала, продукция антител, пролиферация иммунокомпетентных клеток)
— разработка единых и наиболее информативных параметров для определения клинической эффективности иммуносупрессивных средств
— улучшение ранней диагностики
— по возможности постоянное длительное эпидемиологическое наблюдение за всеми больными для определения действительного риска развития опухолей.

При этом большое практическое значение имеют проблемы дифференцированного применения различных иммуносупрессивных препаратов, их дозировка и комбинация с другими лечебными формами и иммуносупрессивными средствами. По мере решения этих клинических, теоретических (иммунологических) и фармакологических вопросов будут раскрываться терапевтические возможности и оправдываться надежды на иммуносупрессивную терапию коллагенозов.

Список литературы

1. *Alepa F. P., Zvaifler N. J., Sliwinski A. J.* Immunologic effects of Cyclophosphamide treatment in rheumatoid arthritis. — Arthr. Rheum., 1970, 13, 754.
2. *Apostoloff E., Hengst P., Jendrusch Ch., Apostoloff G.* Lupus erythematodes visceralis und Schwangerschaft. — Dtsch. Ges.-Wesen, 1971, 26, 2135.

2a. *Apostoloff E., Stieglitz R., Jendrusch Ch., Baer J.* Immunosuppressive Therapie bei Kollagenosen unter besonderer Berücksichtigung der hämatologischen Symptomatik. IV. Tagg. d. Arb. gemeinschaft f. Hämatologie und Blutspendewesen der DDR, Berlin, 1967.

3. *Cade R., Spooner G., Schlein G.* Comparison of azothioprine, prednisone and heparin alone or combined in treating lupus nephritis. — Nephron, 1973, 10, 37.
4. *Cavalli F., Brunner K. W.* Neue Substanzen in der onkologischen Therapie. — Dtsch. med. Wschr., 1978. 103, 1087.
5. *Cooperating* Clinics Committee of the American Rheumatism Associtation:

A controlled trial of Cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. — New Engl. J. Med., 1970, 283, 883.
6. *Currey H. L. F., Harris J., Mason R. M., Woodland J.* Comparison of azathioprine, cyclophosphamide, and gold in treatment of rheumatoid arthritis. — Brit. med. J., 1974, 2, 763.
7. *Deicher H.* Die Planung der Arbeitsgemeinschaft zytostatischer Therapie der progressiven chronischen Polyarthritis. — Z. Rheumaforsch., 1972, 31, Suppl. 2, 364.
8. *Denman E. J., Denman A. M., Greenwood B. M., Gall D.* Failure of cytotoxic drugs to suppress immune responses of patients with rheumatoid arthritis. — Ann. rheumat. Dis., 1970, 29, 220.
9. *Donadio J. V., Holley K. E., Wagoner R. D.* Further observations on the treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. — Arth. Rheum., 1974, 17, 573.
10. *Fischer K.* Zur immunosuppressiven Therapie in der Behandlung chronischer Erkrankungen. — Monatschr. Kinderheilk., 1970, 118, 493.
11. *Freund U.* Chemische Synovialektomie mit Podophyllinsäureäthylhydrazid (Proresid). — 12. Internationaler Rheumatologenkongress, Prag 1969.
12. *Fricke R.* Zytostatische Langzeittherapie der chronischen Polyarthritis. — Z. Rheumaforsch., 1972, 31, Suppl. 2, 382.
13. *Fries J. F., Sharp G. C., McDevitt H. O.* Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis. — Arthr. Rheum., 1973, 16, 145.
14. *Greiling H.* Biochemische Untersuchungen zur Wirkungsweise immunosuppressiver Substanzen. — Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol., 1969, 1, 370.
15. *Hadidi T.* Cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. — Ann. Rheum. Dis., 1970, 29, 673.
16. *Hahn B. H.* Workshop report «Systemic lupus erythematosus». — XIV. International Congress of Rheumatology, San Francisco, 1977.
17. *Harris, Jacqueline, Jessop J. D. et al.* Further experience with Azathioprine in rheumatoid arthritis. — Brit. med. J., 191/4, 463.
18. *Hayslett J. P., Kashgarian M., Cook C. D.* The effect of azathioprine on lupus glomerulonephritis. — Medicine (Baltimore), 1972, 51, 393.
19. *Heck J.* Endoxanbehandlung der primär chronischen Polyarthritis. — Med. Welt, 1971, 22, 1077.
20. *Hunstein W., Behn U.* Tumorinduktion durch Zytostatika beim Menschen. — Dtsch. med. Wschr., 1975, 100, 155.
21. *Hunter T., Urowitz M. B., Gordon D. A. et al.* Azathioprine in rheumatoid arthritis. — Arthr. Rheum., 1975, 18, 15.
22. *Hurd E. R., Ziff M.* Parameters of improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide. — Arthr. Rheum., 1974, 17, 72.
23. *Jansen G. T., Barraza D. F., Ballard J. L. et al.* Generalized scleroderma. Treatment with an immunosuppressive agent. — Arch. Derm., 1968, 97, 690.
24. *Jesserer H.* Antiphlogistika — Immunnosuppressiva-Zytostatika. — Therapiewoche, 1971, 21, 820.
25. *Jimenez-Diaz C., Lopez Garcia E., Merchante A., Periaues J.* Treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard. — J. Amer. med. Ass., 1951, 147, 1418.
26. *Julkunen H.* Erfahrungen mit lokaler immunosuppressiver Therapie bei der rheumatoiden Arthritis. — Z. Rheumaforsch., 1969, 28, 5.
27. *Kahn M. F.* Medical treatment of chronic inflammatory diseases. — VIII. European Rheumatology Congress, Helsinki, 1975.
28. *Kass E., Frøland S. S., Natvig J. B. et al.* A new principle of immunotherapy in rheumatoid arthritis: treatment with transfer factor. — Scand. J. Rheum., 1974, 3, 113.
29. *Keitel W.* Ergebnisse und Erfahrungen zur immunsuppressiven Therapie der Rheumatoiden Arthritis. — Allergie Immunol., 1976, 22, 303.
30. *Kolle G.* Knochenmarkschädigungen bei immunosuppressiver Therapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis und des Still-Syndroms mit Azathioprin. — Dtsch. med. Wschr., 1969, 94, 2268.

31. *Lidsky M. D., Sharp J. T., Billings S.* Double-blind study of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. — Arthr. Rheum., 1973, 16, 148.
32. *Lorenzen I.* Workshop report «Cytostatic treatment». — VIII. European Rheumatology Congress, Helsinki, 1975.
33. *Michot F.* Erfahrungen in der Langzeitbehandlung von Kollagenkrankheiten mit Azathioprin (Imuran). — Med. Klin., 1968, 63, 1262.
34. *Neuhaus K., Thorhorst J., Bertel O., Speck B.* Mehrfachtumoren unter Azathioprin bei progredient-chronischer Polyarthritis. — Schweiz. Rundschau Med., 1976, 65, 213.
35. *Nesterov A. I.* Immunodepressants in rheumatic diseases. — Materials of the VI. USSR Scientific Conference of Rheumatologists, Vilnius, 1974.
36. *Pinals R. S.* Workshop report «Immunomodulation». — XIV. International Congress of Rheumatology, San Francisco, 1977.
37. *Pirojsky B., Bardama E. J.* Immunosuppressive therapy in rheumatic disease. — Med. Clin. N. Amer., 1977, 61, 419.
38. *Rau R.* Cyclophosphamid-Behandlung der progredient-chronischen Polyarthritis. — Dtsch. med. Wschr., 1972, 96, 992.
39. *Rosenthal M., Graf U., Müller W.* Der Effekt der Therapie auf Immunkomplexe bei der chronischen Polyarthritis. — Dtsch. med. Wschr., 1977, 102, 415.
40. *Siegmeth W., Eberl R., Tausch G., Raith W.* Vergleichende Untersuchung des Antimetabolicums Methotrexate bei Psoriasis, Arthropathia psoriatica und Rheumatoider Arthritis. — Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol., 1969, 1, 383.
41. *Steinberg A. D.* Efficacy of immunosuppressive drugs in rheumatic diseases. — Ann. Int. Med., 1973, 92, 92.
42. *Steinberg A. D., Decker J. L.* A double-blind trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. — Arthr. Rheum., 1974, 17, 923.
43. *Stoeber E., Kolle G., Grauer H. P.* Immunosuppressive Therapie bei Kindern. — Münch. med. Wschr., 1967, 109, 1892.
44. *Tannenbaum H., Schur P. H.* Development of reticulum cell sarcoma during cyclophosphamide therapy. — Arthr. Rheum., 1974, 17, 15.
45. *Tanner E., Klotz L., Seidel K.* Gegenwärtige Möglichkeiten der antiphlogistisch-immunosuppressiven Behandlung der progressiv chronischen Polyarthritis. — Beitr. Rheumatol., 1971, 16, 143.
46. *Thumb N., Kolarz G., Weidinger P., Horak W.* Spätergebnisse der immunosuppressiven Therapie bei chronischer Polyarthritis. — Z. Rheumaforsch., 1972, 31, Suppl. 2, 387.
47. *Tolchin S. F., Winkelstein A., Rodnan G. P. et al.* Chromosome abnormalities from cyclophosphamide therapy in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis (Scleroderma). — Arthr. Rheum., 1974, 17, 375.
48. *Weigl E., Lehmann G., Krieg D.* Immunosuppressive Therapie der rheumatoiden Arthritis. — Z. ges. inn. Med., 1971, 26, 561.
49. *Zachariae H.* Innere Behandlung der Psoriasis — Eine Übersicht. — Hautarzt, 1976, 27, 569.

6. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

6.1. ВВЕДЕНИЕ

Оценка медикаментозной терапии гепатопатий по многим причинам все еще проблематична и неопределенна. Дело в том, что трудно бывает определить, за счет чего получен лечебный эффект, из-за разнородности обследуемых групп больных, вариабельности течения заболеваний с тенденцией к спонтанным ремиссиям и обострениям, отсутствия сравниваемых групп, различной сопутствующей терапии и критериев оценки лечения. Далее, классификация заболеваний печени с позиции этиологии, патогенеза, клинических, биохимических, иммунологических и морфологических данных еще недостаточно разработана. Кроме того, существует большое число так называемых гепатопротективных препаратов (фармакопея ФРГ насчитывает около 600 наименований). Наконец, результаты экспериментальных исследований некро- и липотропного эффекта препаратов необдуманно переносятся в клинику, а экспериментальную модель, аналогичную заболеваниям печени у людей, создать не удается.

При росте числа хронических заболеваний печени реальный выход из этой ситуации не обеспечат ни нигилизм, ни полипрагмазия. Целью современной гепатологии является разработка дифференцированной терапии, которая будет проводиться с учетом современных представлений об этиологии и патогенезе заболевания. С этих позиций в качестве провоцирующих и хронизирующих факторов предполагаются:

— персистенция вируса, например гепатита В после инфицирования, а также вирусов, не относящихся к группам В и А (обнаружение $HbsAg$ только у 30—50% больных хроническим персистирующим и активным гепатитом)
— заболевания желчевыводящих путей (застой и инфекция выявляются в 30—50% случаев хронических заболеваний печени)
— хронические инфекции (особенно в области воротной вены, например хронический энтероколит, аппендицит)
— интоксикации (алкоголь, медикаменты, промышленные яды)
— неправильное питание (недоедание, переедание)
— иммунопатологические процессы (они могут играть роль при многих хронизирующих факторах).

Расширение знаний об аутоиммунных процессах при заболеваниях печени (см. рис. 1), с одной стороны, и развитие фармакологии иммуносупрессивных препаратов, с другой, поз-

волили, наконец, использовать эти препараты при активном хроническом гепатите и билиарном циррозе печени.

С тех пор как иммуносупрессивная терапия была применена на практике J. R. Mackay (1961) и A. R. Page (1962), уже появилось неисчислимое количество публикаций по этой проблеме.

6.2. ПОКАЗАНИЯ К ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

До введения в практику азатиоприна все активные хронические заболевания печени пытались лечить иммуносупрессантами. Новейшие сведения о патогенезе и неудовлетворенность результатами лечения заставили пересмотреть показания к нему. Вопрос о применении иммуносупрессивного препарата должен решаться с учетом ожидаемого эффекта, нежелательного побочного действия и ограничиваться только теми заболеваниями печени, при которых предполагаются нарушения иммуногенеза. Перед назначением терапии необходимо уточнить диагноз в стационаре. Срок наблюдения за больными до начала иммунотерапии должен составлять не менее 3 мес. Аутоиммунный генез заболевания печени предполагается в следующих ситуациях:

— неясная причина хронизации
— особая клиническая форма хронического заболевания печени с общими симптомами и рецидивирующим течением (например, развитие патологии у молодых женщин и в период менопаузы, сопровождающейся лихорадкой, артралгиями, пурпурой, аменореей)
— поражение печени в рамках другого аутоиммунного заболевания (СКВ)
— обнаружение гуморальных и клеточных иммунных реакций
— эффективность иммуносупрессивной терапии (однако диагноз «аутоиммунное заболевание» нельзя ставить ex juvantibus!). Особый интерес представляет исследование иммунных реакций.

Гуморальные иммунные реакции. Увеличение содержания гамма-глобулинов (пик с широким основанием), IgG, выявление антигаммаглобулиновых или ревматоидных факторов, образование антиядерных антител, антимитохондриальных антител к гладкой мускулатуре, микросомам и другим структурам. Особое значение имеет высокий титр антител типа IgG и IgM, которые реагируют с аутологичным материалом и связывают комплемент. Данные о частоте присутствия антител разноречивы (причина в различии применяемых методик!). Впрочем, до сих пор не ясно, являются ли обнаруженные антитела патогенными, защитными или вообще не имеют никакого значения для больного [36].

Клеточные иммунные реакции. При исследовании нативных и стимулированных лимфоцитов, теста торможения миграции

лимфоцитов и цитотоксического теста до сих пор не получено одинаковых результатов. Вероятно, ценность будут иметь исследования in vitro на изолированных печеночных клетках как клетках-мишенях иммунных реакций [21].

С учетом вышеизложенного к аутоиммунным заболеваниям печени относят активный хронический гепатит и первичный билиарный цирроз печени (иногда так называемый криптогенный цирроз). В качестве основного звена иммунопатогенеза следует рассматривать нарушение иммунной толерантности под влиянием экзогенных факторов (вирусов, лекарств). При этом играет роль генетическое предрасположение (преимущественное поражение лиц женского пола, частое обнаружение аутоантител у родственников таких больных, изменение в HLA-системе). Постулированное H. Popper (1966) понятие «цепная реакция» остается все еще областью теоретических рассуждений и экспериментальных исследований на животных. К. Н. Meyer zum Büschenfelde (1969) рассматривает в качестве ведущего звена патогенеза альтерацию аутологичного белка, которая путем активизации РЭС ведет, с одной стороны, к образованию циркулирующих антител, а, с другой, к возникновению стимулированных лимфоцитов. При разрушении печеночных клеток образуется растворимый печеночный белок, что повторно стимулирует РЭС. В основе этих представлений лежат результаты соответствующих экспериментов на животных (рис. 33).

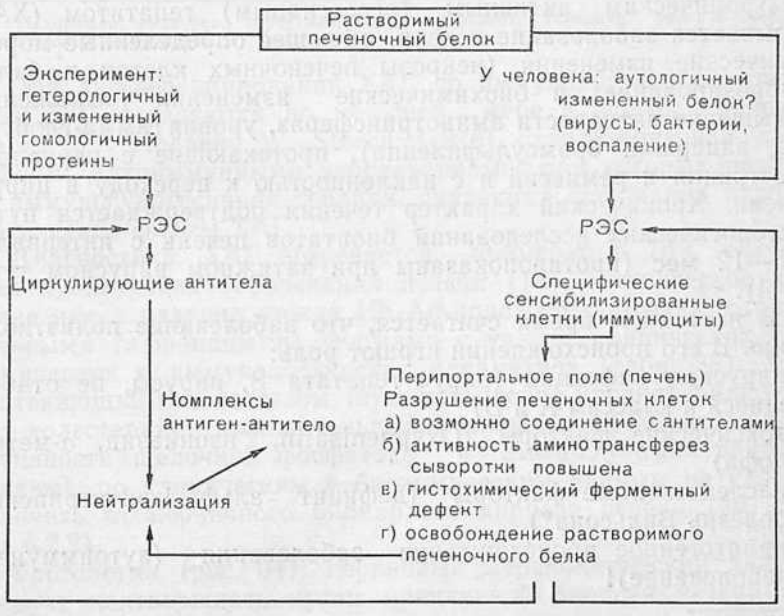


Рис. 33. Иммунопатогенез хронического активного гепатита [20].

Таблица 37. **Классификация ХАГ по иммунологическим критериям (модифицировано по P. A. Berg, 1974; n=425)**

Тип ХАГ	Частота, %	HB_sAg	Антитела к
1. Вирусный (не аутоиммунный)	51	+	Эндотелию сосудов, гладкой мускулатуре
2. Люпоидный	14	—	Ядрам, гладкой мускулатуре
3. Холестатический (аутоиммунный)	14	—	Митохондрию, иногда также в небольшом титре к ядрам и гладкой мускулатуре
4. Криптогенный (не аутоиммунный)	21	—	—

Правда, недавно W. Storch (1978) на основании также экспериментальных исследований высказал предположение, что в иммунопатогенезе хронических заболеваний печени играют роль и другие факторы, а не только освобождение аутоантигенного специфического печеночного белка.

6.2.1. Хронический активный гепатит

Хроническим активным (агрессивным) гепатитом (ХАГ) называется заболевание печени, имеющее определенные морфологические изменения (некрозы печеночных клеток и балок, фиброзирование) и биохимические изменения (выраженное повышение активности аминотрансфераз, уровня гамма-глобулинов, задержка бромсульфалеина), протекающие с периодами обострения и ремиссий и с наклонностью к переходу в цирроз печени. Хронический характер течения подтверждается путем гистологических исследований биоптатов печени с интервалом в 6—12 мес (противопоказаны при затяжном вирусном гепатите!).

В настоящее время считается, что **заболевание полиэтиологично.** В его происхождении играют роль:

— вирусная инфекция (вирус гепатита В, вирусы, не относящиеся к классам А и В)
— токсические факторы (Oxyphenisatin, изониазид, α-метилдофа)
— наследственные факторы (дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона*)
— криптогенное происхождение заболевания (аутоиммунное заболевание)!

*) В отечественной литературе принято обозначение: болезнь Вильсона — Коновалова.

Таблица 38. **Дифференциальный диагноз между $HbsAg$-положительными и -отрицательными ХАГ (модификация по H. H. Heissmeyer, 1978)**

Параметры	ХАГ	
	$HBsAg$-положительный	$HBsAg$-отрицательный
Возраст, годы	Старше 30 (80%)	Моложе 30 (50%)
Пол	Женщины (80—90%)	Мужчины (80%)
Течение бессимптомное	Часто	Редко
Начало	Внезапное или постепенное	Постепеное
Сосудистые звездочки	В 30% случаев	Большей частью четко выражены
Гепатомегалия, %	80	80
Спленомегалия, %	20	40—50
Поражение других систем*	Редко	В 50—70% случаев
Билирубин выше 5 мг/100 мл, %	В 5—10	30—60
Коэффициент АсАТ/АлАТ увеличен в 5 раз, %	25	70—90
Резко выраженная гипергаммаглобулинемия, %	10	40
IgG повышены	Умеренно	Значительно или резко
АГМ, АНА, АМА	(+)/ф/ф	+/+/(+)
Клетки LE, %	—	15—35

* Например, аменорея, гирсутизм, striae, артралгии, тиреоидит, узловая эритема, хронический гломерулонефрит, лихорадка.

При дифференцировании ХАГ по иммунологическим критериям [2] выделяются по меньшей мере 4 формы течения (табл. 37). Недавно W. Storch (1978) охарактеризовал даже 6 форм. Аутоиммунными заболеваниями, при которых показана иммуносупрессивная терапия, считаются люпоидная и холестатическая формы ХАГ.

Диагностика. ХАГ встречается примерно в 70% случаев всех хронических заболеваний печени [16]. Клиническое значение имеет разница между $HbsAg$-положительными и -отрицательными (люпоидными) формами с учетом клинических биохимических и иммунологических параметров (табл. 38). ХАГ, протекающий с холестазом (зуд, повышение уровней билирубина, холестерина; положительный липопротеин X; повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы), по клиническим и биохимическим данным не удается отличить от первичного билиарного цирроза печени (см. раздел 6.2.2).

Гистология (рис. 34): первичный морфологический диагноз следует подтверждать путем прицельной биопсии печени при лапароскопии, чтобы не пропустить цирроз печени! Гистологическая картина ХАГ складывается из триады:

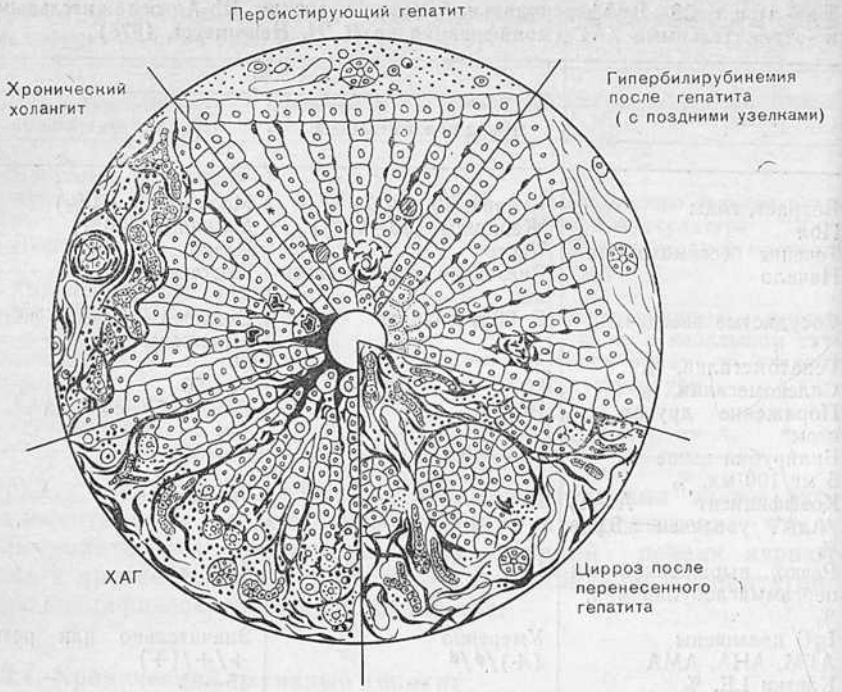


Рис. 34. Схематическое представление данных гистологического исследования печени при хроническом гепатите [Blanchi L. Punktat-Morphologie und Differentialdiagnose der Hepatitis. — Huber Verlag, Bern, Stuttgart, 1967].

— некрозы печеночных клеток (piecemeal)
— лимфоцитарная портальная инфильтрация
— фиброз.

Некрозы (piecemeal) разрушают границы между паренхимой печени и сосудами системы воротной вены. Они рассматриваются H. Popper (1966) как отражение аутоиммунных процессов. Дополнительными прецирротическими симптомами считаются некрозы балок (например, между центральной и воротной венами) и/или мультилобулярные некрозы, на месте которых образуется соединительная ткань. Так как часто имеются лишь количественные различия в степени разрастания соединительной ткани при ХАГ и активном циррозе печени, то в каждом конкретном случае следует решать вопрос о целесообразности иммуносупрессивной терапии и криптогенного активного цирроза,

Прогноз ХАГ неблагоприятен потому, что почти у 50% больных развивается цирроз печени. Это особенно свойственно такому варианту заболевания, при котором обнаруживаются некрозы печеночных балок или мультилобулярные некрозы

(в 40% случаев [1]). Только в одной трети случаев M. Schmid (1966) констатировал выздоровление спустя 1—5 лет (см. раздел 6.7).

6.2.2. Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ)

Под ПБЦ подразумевают позднюю форму хронического деструктивного негнойного холангита.

Спустя несколько лет или десятилетий после первичного бессимптомного течения развивается, неуклонно прогрессируя, клинико-биохимическая картина механической желтухи. Только недавно стала возможной ранняя диагностика заболевания при помощи иммунологических и гистологических исследований. ПБЦ встречается довольно редко и составляет менее 1% всех циррозов печени. Чаще всего болеют женщины (около 90% всех случаев). Заболевание проявляется в возрасте от 40 до 70 лет [3].

Диагностика. Клиника. Заболевание начинается с кожного зуда, который может возникнуть за много лет до развития желтухи. Общее состояние длительное время остается хорошим. Желтуха нарастает медленно и может проходить самопроизвольно без терапии. Печень большей частью заметно увеличена, а в стадии портальной гипертензии наблюдается и спленомегалия. Часто на ладонных линиях находят отложения холестерина или ксантомы. В поздней стадии развивается стеаторея (недостаток желчных кислот в кишечнике), наблюдаются боли в костях и переломы из-за нарушения всасывания кальция.

Биохимические данные. Обнаруживается типичный синдром холестаза: уровни билирубина и холестерина повышены, липопротеин X положителен. Очень заметны изменения активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Активность аминотрансфераз большей частью повышена умеренно.

Иммунологические данные: характерно появление антимитохондриальных антител в 90—98% всех случаев и увеличение содержания IgM.

Рентгенологические данные. В начальной стадии болезни удается обнаружить заполнение контрастом желчных ходов. Позднее приходится исключить внепеченочное препятствие оттоку желчи посредством эндоскопической, ретроградной или чрескожной трансгепатохолангиографии. При этом часто выявляются суженные и менее разветвленные внутрипеченочные желчные ходы. Варикозно расширенные вены пищевода обнаруживаются лишь в поздних стадиях заболевания.

Гистологическое подтверждение диагноза на основе исследования материала при пункционной биопсии печени слепым методом часто не удается. Более информативным остается исследование ткани печени, взятой при операции. Вначале находят картину негнойного деструктивного холангита, а позднее отчетливую пролиферацию протоков и фиброз вокруг них. На-

конец, этот процесс приводит к рубцовой облитерации протоков, в результате чего развивается механическая желтуха.

Прогноз. ПБЦ через несколько (до 20) лет ведет к смерти. Больные умирают от печеночной комы или кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

6.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Общими противопоказаниями к иммуносупрессивной терапии при хронических заболеваниях печени являются:
— случаи с первично хорошим прогнозом
— заболевания без признаков иммунопатологического процесса
— наличие других хронизирующих факторов (например, алкогольное поражение печени)
— терминальная стадия болезни
— наличие других противопоказаний (сопутствующие инфекции, беременность или настойчивое желание иметь ребенка).

Иммуносупрессивная терапия противопоказана, таким образом, при следующих заболеваниях печени.

1. Хронический персистирующий гепатит — излечивается, как правило, спустя много лет без медикаментозной терапии. Переход в ХАГ возможен, но бывает редко. Попытки применить глюкокортикостероиды и иммуносупрессивные препараты не ведут к улучшению объективных данных, а во многих случаях способствуют дальнейшей активации воспалительного процесса в печени.

2. ХАГ с умеренной активностью процесса, — часто встречаются больные с незначительно повышенной или даже нормальной активностью аминотрансфераз, отсутствием увеличения уровня гамма-глобулином и отрицательными иммунными феноменами, у которых, однако, при гистологическом исследовании определяется картина ХАГ. Таким лицам, как и больным хроническим персистирующим гепатитом, необходима базисная терапия под диспансерным наблюдением.

3. Неактивный цирроз печени, — при циррозах печени без признаков биохимической и морфологической активности нужно придерживаться вышеописанной тактики.

4. Циррозы печени с портальной гипертензией, — в этих случаях иммуносупрессивная терапия противопоказана по многим причинам:
— синдром гиперспленизма
— опасность развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (провоцирующий фактор — рефлюкс-эзофагит)
— нарастание асцита (при одновременной терапии глюкокортикостероидами)
— полная необратимая перестройка печеночной ткани.

K. O. Vorlaender и сотр. уже в 1971 г. обратили внимание и на другие возможные противопоказания. Они впервые обнаружили вирусные (HB_sAg-положительные) и аутоиммунные формы течения ХАГ (наличие аутоантител) и установили, что среди резистентных к иммуносупрессивной терапии и бесперспективных для такого вида лечения больных были носители HB_sAg. Дальнейшие клинические исследования позволили прийти к заключению о нецелесообразности иммуносупрессивной терапии у больных с положительной реакцией на австралийский антиген (см. раздел 6.2.1 и 6.7)

6.4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Предпочтение отдается схеме терапии, которая заключается в ежедневном назначении 50—100 мг азатиоприна и 5—10 мг преднизолона на протяжении по меньшей мере 6 мес (иногда несколько лет). Вначале лечение проводится в течение 4 нед в стационаре, а затем продолжается амбулаторно под диспансерным наблюдением. В качестве иммуносупрессивного медикамента применяют **азатиоприн.** Раньше вместо него использовали меркаптопурин. В настоящее время он в гепатологии почти не употребляется из-за слабого иммуносупрессивного действия и значительного количества осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Апробируются и другие цитостатики: циклофосфан, Methylhydrazin, хлорбутин, 6-Thioguanin.

Азатиоприн применяется в 3 вариантах:

— вначале преднизолон в ударной дозе, затем азатиоприн
— первичная монотерапия азатиоприном
— первичная комбинированная терапия азатиоприном и преднизолоном.

В настоящее время предпочитают последний вариант (меньше гематологических и глюкокортикостероидных побочных эффектов!).

Дозировка (табл. 39): ежедневно назначают 50—100 мг азатиоприна и 5—10 мг преднизолона. Начальная высокая суточная доза азатиоприна (250 мг) не дает лучшего эффекта, а скорее увеличивает побочное действие препарата. Преднизолон вначале можно назначать в ударной суточной дозе (например, 60—100 мг на протяжении 1 нед, а затем постепенно понижать дозу по 5 мг каждые 3 дня).

Продолжительность лечения. Так как ХАГ и ПБЦ развиваются на протяжении нескольких лет, то терапия планируется на длительный промежуток времени (на годы). Опыт показывает, что ощутимого эффекта можно ожидать не ранее, чем через 6 мес. При обратном развитии биохимических и гистологических признаков активности можно попытаться уменьшить дозу. Поскольку точных предписаний по этому поводу нет, мы придерживаемся следующей схемы: через 6 мес после нормализации биохимических данных уменьшить дозу азатиоприна

Таблица 39. **Применение иммуносупрессивных препаратов в гепатологии (Schimmelpfennig W. et. al., 1971)**

Медикамент	Суточная дозировка	Продолжительность лечения
Меркаптопурин	1,5—2,5 мг/кг или 25—250 мг, в среднем 100 мг	Несколько месяцев или лет (максимум 4,5 года)
Азатиоприн	1,5—5,0 мг/кг или 50—250 мг, в среднем 100 мг	Несколько месяцев или лет
Азатиоприн и преднизолон	Азатиоприн — см. выше, преднизолон: 40—100 мг с понижением дозы или 5—20 мг	Несколько месяцев и лет
6-Thioguanin	20—80 мг	3 мес
Methylhydrazin	250 мг	3 мес
Циклофосфан (+дельта-кортизон+андрогены)	200 мг	2 мес
Хлорбутин	6—8 мг	3 мес

на 50 мг и преднизолона на 10 мг; спустя 3 мес снизить дозу преднизолона на 10 мг, а еще через 3 мес до 5 мг, и, наконец, через 3 мес отменить препараты.

Смысл этой схемы заключается в продлении маневра отмены препарата на длительное время, чтобы предотвратить реактивацию процесса.

До и во время медикаментозного лечения ХАГ необходимо постоянно **помнить о принципах базисной терапии:**

— физический покой (постельный режим необходим только при резко повышенной активности аминотрансфераз, иногда показан временный перевод на инвалидность); при достижении терапевтического эффекта лечение прекратить

— диета (щадящая пища, воздержание от алкоголя)

— санирование очагов инфекции, организация рационального питания, исключение гепатотоксических медикаментов и промышленных ядов.

Цель динамического наблюдения за больными состоит в своевременном распознавании побочных действий лекарств, особенно в тех случаях, когда до лечения были исследованы костный мозг и желудок (рентгенологическое, гастроскопическое исследование, зондирование) и исключены хронические латентные инфекции (хронический пиелонефрит, бронхит, холецистохолангит). В процессе иммуносупрессивной терапии рекомендуется проводить следующий гематологический контроль:

— лейкоциты: вначале 2 раза в неделю, а позднее 1 раз в месяц

— тромбоциты: вначале 1 раз в неделю, позднее 1 раз в месяц

— гемоглобин или гематокрит: 1 раз в месяц.

Таблица 40. **Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии ХАГ**

Периодичность	Критерии
Вначале еженедельно, затем ежемесячно	Субъективная оценка состояния больного, масса тела, размеры печени и селезенки, изменения кожных покровов, бромсульфалеиновая и тимоловая пробы, уровень билирубина, активность щелочной фосфатазы, АсАТ, АлАТ, уробилиногена
Ежеквартально	Электрофорез белков сыворотки крови, показатель пробы Квика, количественное определение иммуноглобулинов
1 раз в полгода	Бромсульфалеиновая проба, АГМ, АМА, АНА
1 раз в год	Биопсия печени; каждые 2—3 года лапароскопия

Если при иммуносупрессивной терапии непеченочных заболеваний достаточно исследования активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина, то при гепатопатиях необходима расширенная программа исследований. Результаты динамического наблюдения одновременно служат **критериями эффективности терапии** (см. раздел 6.6).

В течение первых 4—6 нед стационарного лечения иммуносупрессивными препаратами осуществляется еженедельный лабораторный контроль. Специальная программа исследований представлена в табл. 40.

Важнейшим критерием эффективности служат морфологические изменения в печени. Только благодаря гистологическому исследованию можно знать, привела ли терапия к сывороточной «косметике» или обеспечила истинный лечебный эффект, улучшающий прогноз заболевания. Исследование биоптата ткани, получаемого при слепой пункции печени, бывает не всегда информативным из-за методических и специфических для болезни причин (соответствие данных биопсии и лапараскопии при хроническом гепатите наблюдается почти в 90%, а при циррозах печени лишь в 50—60% случаев!). Поэтому должен планироваться продолжительный лапароскопический контроль с прицельной биопсией печени.

6.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Собственные данные [30]. Мы пронаблюдали за 45 больными ХАГ (26 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 15 до 63 лет (средний возраст 42,1 года) (у 21 больного была обнаружена перестройка печеночной паренхимы и у 24 ее не было), получавшими иммуносупрессивные препараты. Средняя длительность терапии составила 60,2 мес. Оценка результатов лечения проводилась только у лиц, которые не менее 1 года получали ком-

Таблица 41. **Изменение биохимических показателей под влиянием иммуносупрессивной терапии ХАГ (n=36, н. д. — недостоверно, p — вероятность ошибки)**

Показатели	До терапии $\bar{x}\pm s$	После терапии $\bar{x}\pm s$	Достоверное результатов
АсАТ	89,17±67,11	69,00±48,29	н. д.
АлАТ	60,78±40,71	68,64±45,72	н. д.
Щелочная фосфатаза	99,11±125,85	64,58±63,69	p = 5%
Билирубин	1,27±0,71	1,09±0,48	н. д.
Тимоловая проба	9,25±6,28	5,06±3,26	p = 1%
$ZnSO_4$	15,83±8,04	10,22±9,08	p = 1%
Гамма-глобулины	27,53±8,78	22,17±7,09	p = 5%
Альбумины	48,53±8,40	56,06±6,44	p = 1%
Показатель Квика	93,94±9,91	91,94±11,58	н. д.

бинированную терапию (по 100 мг азатиоприна и 10 мг преднизолона ежедневно).

Биохимические данные (табл. 41): улучшение наблюдалось со стороны состава белков сыворотки крови, тимоловой и цинксульфатной проб, гамма-глобулинов, альбумина, а также щелочной фосфатазы и АсАТ.

Морфологическая картина (табл. 42). По мере увеличения средней продолжительности терапии (исследования 1974 [29] и 1978 гг. [30]) удается зарегистрировать улучшение по данным биопсии печени (в 52,8% случаев) по сравнению с контрольной группой. Причем под «улучшением» понимают уменьшение воспалительных изменений без существенного нарастания пролиферации соединительной ткани. Почти $^2/_3$ больных были обследованы с применением лапароскопии. Данные лапароскопического исследования побудили нас сделать первую коррекцию результатов в тех случаях, при которых развивался цирроз печени, как правило, неактивный, протекавший иногда с портальной гипертензией, хотя первично процессы перестройки не определялись. Критической оценки особенно требует контрольный диагноз хронического персистирующего гепатита по данным биопсии (наблюдался 11 раз). Наряду с истинным персистиру-

Таблица 42. **Изменение морфологической картины под влиянием иммуносупрессивной терапии ХАГ (БП — биопсия печени, ЛП — лапароскопия)**

Результаты лечения	1974 (n=36)	1978 (n=36)	
	БП	БП	Коррекция посредством ЛП
Улучшение, %	61,1	52,8	33,3
Ухудшение, %	11,1	13,9	25,0
Без изменений, %	27,8	33,3	41,7
Средняя продолжительность терапии, мес	38,4	60,2	

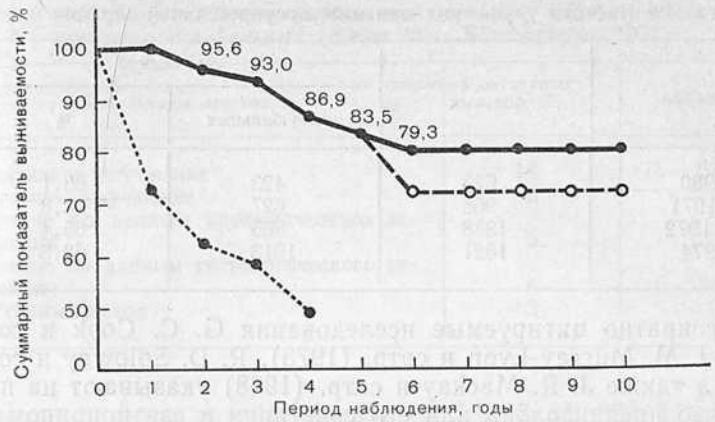


Рис. 35. Показатель средней продолжительности жизни больных ХАГ при использовании иммуносупрессивной терапии (n=45; не включены больные, которые умерли от других, непеченочных, заболеваний) [7].

ющим гепатитом в стадии обратного развития возможен неактивный или умеренно активный цирроз печени!

Летальность (рис. 35). Из 45 больных 9 умерли в течение первых 6 лет лечения. В 3 случаях смерть была обусловлена внепеченочными процессами (атеросклерозом, бронхопневмонией, раком бронхов), в 6 — печеночной комой в связи с развившимся выраженным циррозом печени. Общая продолжительность жизни больных ХАГ после иммуносупрессивной терапии (азатиоприн+преднизолон) (верхняя кривая) больше [30], чем у больных циррозом, получавших преднизолон [7] (нижняя кривая).

Больные с положительной реакцией на HB_sAg: у 3 из 11 австралийский антиген при исследовании методом электрофореза выявить не удалось. В $^2/_3$ случаев произошло ухудшение морфологической картины; 3 из 11 больных умерли. Прогрессирование патологического процесса в печени и летальность в процентном отношении были выше у больных ХАГ с положительной реакцией на HB_sAg, чем с отрицательной.

Отягощающие **побочные действия,** прежде всего цитопения, не наблюдались. В 3 случаях иммуносупрессивная терапия была прервана из-за инфекционных осложнений. У 10 из 36 оставшихся в живых больных она была отменена: у 5 из-за неэффективности, у остальных из-за развития цирроза печени с портальной гипертензией. При этом в 4 случаях наблюдался **феномен обратного действия.**

Иммуносупрессивная терапия — очень **дорогостоящее лечение:** на наши исследования затрачивается около 0,5 млн. марок.

Литературные данные. На основании многочисленных публикаций в Wellcome-Reropts можно вычислить коэффициент эффективности, который составляет около 60% (табл. 43).

Таблица 43. **Частота улучшения при иммуносупрессивной терапии**

Сообщения	оличество легочных больных	Улучшение	
		число больных	%
Ноябрь 1980	673	423	63,1
Декабрь 1971	968	627	64,8
Октябрь 1972	1338	865	65,4
Январь 1974	1621	1013	62,5

Многократно цитируемые исследования G. C. Cook и сотр. (1969), J. M. Murray-Lyon и сотр. (1973), R. D. Soloway и сотр. (1972), а также J. R. Mackay и сотр. (1968) указывают на преимущество преднизолона или его сочетания с азатиоприном по сравнению с плацебо (табл. 44). Это подтверждают также новые исследования [5, 14, 37]. Монотерапия азатиоприном менее эффективна [35], то же можно сказать и о лечении меркаптопурином [33]. Преднизолон и депо-кортикотропин по действию не отличаются [9]. Правда, существуют и статьи, критически оценивающие контрольные исследования. Это особенно касается неоднородности групп больных с анамнезом менее 1 года, различными гистологическими данными (от острого гепатита до цирроза, доля которого составляла 50—80%), ошибок планирования и проведения терапии (игнорирование двойного слепого метода, внесение изменений в схему лечения), разная методика повторного обследования больных (например, отсутствие контрольных пункционных биопсий печени).

По данным J. Vido (1978), успех иммуносупрессивной терапии зависит от того, в какой стадии ХАГ она начата (при лечении ранних стадий заболевания улучшение гистологической картины наблюдается в 75% случаев!).

Большой интерес представляют сообщения из ФРГ [22] о результатах многоцентрового исследования, касающиеся ответа на иммуносупрессивную терапию у больных ХАГ с положительной и отрицательной реакциями на HB_sAg (табл. 45). Лучший терапевтический эффект отмечен у больных с отрицательной реакцией на австралийский антиген. Эти результаты соот-

Таблица 44. **Показатель выживаемости больных ХАГ (%) после 2 лет лечения различными методами**

Препараты	[6]	[23]	[35]	[18]
Преднизон	86	95	94	93
Азатиоприн	—	72	64	87
Комбинация препаратов	—	—	93	—
Плацебо	63	—	59	—

Таблица 45. **Эффект иммуносупрессивной терапии у HB_sAg-положительных и HB_sAg-отрицательных больных (Meyer zum Büschenfelde, 1978)**

Результаты лечения	(n=22)	(n=30)
Субъективное улучшение	14	27
Клиническое улучшение	8	24
Улучшение по данным биохимического исследования	5	23
Улучшение по данным гистологического исследования	4	23
Смертельный исход	3	0

ветствуют данным других авторов [8, 13, 17, 28, 39]. Напротив, S. Platzer и сотр. (1973), B. Kommerell (1974), а также V. Pelikán и сотр. (1975) не отмечали различий терапевтического эффекта у HB_sAg-положительных и HB_sAg-отрицательных больных.

Несмотря на то что ПБЦ имеет черты аутоиммунного заболевания (см. раздел 6.2.2), иммуносупрессивная терапия используется осторожно. По данным S. Sherlock (1975), глюкокортикостероиды не показаны, т. к. они неэффективны и вызывают значительные побочные действия (прежде всего усиление остеопороза!). В результате длительного контролируемого исследования, проведенного в лондонском госпитале «Royal Free», оказалось, что при лечении в течение 5 лет ПБЦ азатиоприном не было отмечено достоверного различия в изменениях гистологических данных и продолжительности жизни по сравнению с лечением другими средствами. Однако отмечено влияние на активность аминотрансфераз, титр антимитохондриальных антител и интенсивность зуда [10]. Следует ожидать результатов дальнейших исследований по этому вопросу [4]. Так как пока нет более эффективных медикаментов для лечения ПБЦ, то применяются азатиоприн (2 мг/кг/сут) или пеницилламин (900 мг/сут) [12].

Заключение. На основании данных литературы и собственных исследований можно сделать следующие выводы о применении иммуносупрессивных средств в гепатологии:

1. Иммуносупрессивная терапия показана по существу при так называемых аутоиммунных формах ХАГ. Они характеризуются следующими признаками:

— гистологическая картина и биохимические данные, свойственные ХАГ
— отрицательная реакция на HB_sAg
— обнаружение аутоантител в высоком титре, прежде всего антиядерных и к гладкой мускулатуре
— выраженная гипергаммаглобулинемия (выше 30 отн. %) и увеличение содержания IgG.

2. ПБЦ можно попытаться лечить азатиоприном (без глюкокортикостероидов!).

3. Лечение следует проводить в центрах, оснащенных средствами современной диагностики (биохимические, иммунологические и гистологические исследования), и при условии динамического диспансерного наблюдения.

4. Действенным и относительно безобидным (не дающим побочных эффектов) методом лечения оказалась комбинированная терапия азатиоприном (50—100 мг/сут) и преднизолоном (5—10 мг/сут). Глюкокортикостероиды можно первоначально назначать в ударной дозе 60—100 мг/сут с последующим постепенным ее снижением. Иммуносупрессивную терапию поначалу следует проводить в течение не менее 6 мес, а при необходимости — нескольких лет.

5. Результаты контрольных исследований показали преимущество комбинированного лечения азатиоприном и преднизолоном по сравнению с плацебо. Тем не менее нельзя считать результаты почти 20-летних попыток лечения ХАГ иммуносупрессивными препаратами удовлетворительными, несмотря на почти 20-летний опыт.

Список литературы

1. *Baggenstoss A. H., Soloway R. D., Summerskill W. H. J. et al.* Chronic active liver disease — the range of histologic lesions, their responses to treatment, and evolution. — Hum. Path., 1972, 3, 183.
2. *Berg P. A., Brandt H.* Die chronisch-aggressive (lupoide) Hepatitis: Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie. — Therapiewoche, 1974, 24, 521.
3. *Brunner G.* Die Diagnose der chronisch destruierenden nicht eitrigen Cholangitis (primär biliäre Zirrhose). — Dtsch. med. Wschr., 1976, 101, 1323.
4. *Brunner G.* Die Therapie der chronisch destruierenden nicht eitrigen Cholangitis (primar biliare Zirrhose). — Dtsch. med. Wschr., 1976, 101, 1325.
5. *Buligescu L., Ciontea M.* Immundepressor therapy in chronic aggressive hepatitis. XIII. Internat. Cong. Intern. Med., Helsinki, 1976, 15—19, 8.
6. *Cook G. C., Mulligan R., Sherlock S.* Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. — Quart. J. Med., 1971, 40, 159.
7. *Copenhagen* Study Group for Liver Diseases: Effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver. — Lancet, 1969, 119.
8. *De Groote J., Fevery J., Lepoutre L.* Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. — Gut, 1978, 19, 510.
9. *Giusti G., Piccinino F., Ruggero G. et al.* Treatment of chronic active hepatitis with either prednisolone or corticotrophine: a controlled trial. — Acta Hepato-Gastroenterol., 1977, 24, 131.
10. *Heathcote J., Ross A., Sherlock S.* A prospective controlled trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis. — Gastroenterology, 1976, 70, 656.
11. *Heissmeyer H. H.* Klinik der chronischen Hepatitiden. — Z. Allg. Med., 1978, 54, 372.
12. *Jain S., Scheuer P. J., Samourian S., O'D. McGee J.* A controlled trial of D-penicillamine therapy in primary biliary cirrhosis. — Lancet, 1977, 831.
13. *Jorge A. D., Sanchez D.* Therapeutic evaluation of chronic aggressive hepatitis and its relation to the australian antigen. — Acta Hepato-Gastroenterol., 1978, 25, 179.
14. *Knoblauch M., Ammann R., Clavadetscher P. et al.* Die Prognose der unbehandelten und behandelten chronisch-aggressiven Hepatitis. — Schweiz. med. Wschr., 1976, 106, 315.
15. *Kommerell B.* Die Behandlung der chronischen Hepatitis und der Leberzirrhose. — Med. Welt, 1974, 25, 1904.

16. *Kuntz E., Kühn H. A.* Systematik und Klinik der chronischen Hepatitis. — Med. Klin., 1969, 64, 2277.
17. *Machalska M., Sawaryn T., Karasinska M., Szczotka W.* Evaluation of correlations between the results of immunosuppressive treatment in aggressive chronic hepatitis and HB_s-antigenaemia and history of acute hepatitis (poln.). — Pol. Tyg. lek., 1977, 32, 1541.
18. *Mackay I. R.* Chronic hepatitis: effect of prolonged suppressive treatment and comparison of azathioprine with prednisolone. — Quart. J. Med., 1968, 37, 379.
19. *Mackay I. R., Wood I. J.* Autoimmunity in liver diseases. — In: Popper H., Schaffner S. (ed.) Progress in Liver Diseases. Grune and Stratton, New York — London, 1961.
20. *Meyer zum Büschenfelde K. H.* Autoimmunerkrankungen der Leber. — In: Brendel W., Hopf U. (Hrsg.) Autoimmunerkrankungen, Klinik und Therapie. Schattauer, Stuttgart — New York, 1969.
21. *Meyer zum Büschenfelde K. H.* Diagnostik von immunpathologischen Reaktionen bei Lebererkrankungen. — Med. Klin., 1976, 70, 1401.
22. *Meyer zum Büschenfelde K. H.* Immunsuppressive Therapie der HB_s-Antigenpositiven und -negativen chronisch-aktiven Hepatitis. — Dtsch. med Wschr., 1978, 103, 887.
23. *Murray-Lyon I. M., Stern R. B., Williams R.* Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. — Lancet, 1973, 735.
24. *Page A. R., Condie R. M., Good R. A.* Treatment of plasma-cell hepatitis with 6-mercaptopurine. — J. Dis. Child., 1962, 104, 540.
25. *Pelikán V., Šeidlová V., Šanová J., Komenda S.* Results of immunosuppressive treatment: prognosis in chronic active hepatitis. — Acta Hepato-Gastroenterol., 1975, 22, 210.
26. *Platzer S., Asamer H., Födisch H. J. et al.* Korrelation klinischer und morphologischer Parameter der chronischen Hepatitis unter Langzeitbehandlung mit Azathioprin. — Wien. klin. Wschr., 1973, 85, 509.
27. *Popper H.* Die chronische Hepatitis. — Internist, 1966, 7, 8.
28. *Schalm S. W., Summerskill W. H. J., Gitnick G. L., Elveback L. R.* Contrasting features and responses to treatment of severe chronic active liver disease with and without hepatitis B_s-antigen. — Gut, 1976, 17, 781.
29. *Schimmelpfennig W., Schneider G., Wagner K. et al.* Immunsuppressive Langzeittherapie der chronisch aggressiven Hepatitis (erweiterte Untersuchungen). — Ber. Ges. Inn. Med., 1974, 9, 271.
30. *Schimmelpfennig W., Wack R., Maluszek S. et al.* Immunsuppressive Therapie der aktiven chronischen Hepatitis. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1979, 34, 298.
31. *Schimmelpfennig W., Wagner K., Theuer D. et al.* Die Langzeittherapie der chronisch progredienten (aggressiven) Hepatitis mit einer Kombination von Imuran und Prednison. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1971, 26, 1965.
32. *Schmid M.* Die chronische Hepatitis. Springer, Berlin — Heidelberg — New York. 1966.
33. *Sensing H., Vollmar F.* Prognostische Erfahrungen in der Langzeit-Differentialtherapie chronisch-aggressiver Hepatitiden. — Dtsch. Z. Verdau-Stoffwechselkr., 1974, 34, 293.
34. *Sherlock S.* Diseases of the liver and biliary system (fifth Ed.). Oxford — New York, 1975.
35. *Soloway R. D., Summerskill W. H. J., Baggenstoss A. H. et al.* Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. — Gastroenterology, 1972, 63, 820.
36. *Storch W.* Immunpathogenese chronischer Hepatitiden. Barth, Leipzig, 1978.
37. *Summerskill W. H. J., Korman M. G., Ammon H. V., Baggenstoss A. H.* Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprine compared. — Gut, 1975, 16, 876.
38. *Vido I.* Response to immunsuppressive treatment in early stage of chronic active liver disease. VI. World Congress of Gastroenterology, Madrid, 5.—9.6.1978.

7. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

7.1. ВВЕДЕНИЕ

Ткани пищеварительного канала в большом количестве содержат лимфоциты и плазматические клетки, которые сосредоточены в пейеровых бляшках или рассеяны в слизистой и подслизистой оболочках. Органы, занимающие центральное место в иммунной системе: тимус и сумка Фабрициуса у птиц,—образуются из того же зародышевого листка, что и ткани пищеварительного тракта. В лимфоцитах слизистой оболочки пищеварительного тракта можно обнаружить все известные классы иммуноглобулинов, прежде всего IgA. Комплекс, состоящий из гликопротеида и секреторного IgA, выявляется не только в слюне и молозиве, но и в секрете кишечника.

Иммунный аппарат кишечника служит в первую очередь для защиты организма от вирусов, бактерий и паразитов, которые проникают через желудочно-кишечный тракт. В то же время не исключено, что при ряде желудочно-кишечных заболеваний неизвестной этиологии, которые характеризуются резким увеличением числа лимфоцитов и плазматических клеток в тканях, играют роль аутоагрессивные процессы. Это может служить предпосылкой для соответствующей терапии.

В последующих разделах рассматривается, при каких желудочно-кишечных заболеваниях в настоящее время предполагаются аутоиммунные процессы и насколько широко можно применять новые терапевтические возможности, исходя из этих патогенетических представлений.

7.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И БОЛЕЗНЬ БИРМЕРА

Хронический гастрит представляет собой заболевание слизистой оболочки желудка, которое характеризуется круглоклеточной инфильтрацией, а также изменениями эпителия различной степени.

При альтеративных изменениях поверхностного эпителия говорят о поверхностном гастрите. Хронический атрофический гастрит характеризуется частичной или полной потерей функционального эпителия. При болезни Бирмера, помимо хронического атрофического гастрита, нарушено всасывание витамина B_{12} (см. раздел 4.8). Между обоими заболеваниями существуют тесные патогенетические отношения, поэтому они будут рассмотрены одновременно.

О развитии хронического гастрита в настоящее время известно мало. Некоторые динамические наблюдения, а также то об-

стоятельство, что по мере старения чаще обнаруживают тяжелые изменения слизистой оболочки желудка, позволяют предположить, что с момента появления легкого поверхностного гастрита до развития хронического атрофического гастрита проходит относительно длительный период времени. Является ли этот процесс постепенно прогрессирующим или рецидивирующим, пока не известно.

По клинической картине нельзя судить о течении хронического гастрита, т. к. связи между субъективными жалобами больного и гистологическими изменениями в слизистой оболочке желудка нет. Боли и чувство переполнения в области желудка, а также тошнота могут возникать и у лиц с нормальной слизистой оболочкой желудка, а хронический атрофический гастрит и ахлоргидрия могут протекать вообще без жалоб.

Клиника болезни Бирмера обусловлена дефицитом витамина B_{12} и не отличается от таковой при врожденной недостаточности внутреннего фактора, при котором изменений слизистой оболочки вообще не обнаруживается.

При заболеваниях щитовидной железы и коллагенозах хронический атрофический гастрит встречается несколько чаще. Этот факт и случаи одновременного развития заболеваний щитовидной железы, болезни Бирмера и Кумбс-положительной гемолитической анемии могут указывать на аутоиммуногенез хронического гастрита и болезни Бирмера (см. раздел 3).

Гистологические данные при хроническом атрофическом гастрите и болезни Бирмера не отличаются друг от друга. Слизистая оболочка желудка истончена. Количество фундальных желез сильно уменьшено, они укорочены, а вместо функционального эпителия появляются недифференцированные железистые клетки. Все слои слизистой оболочки желудка густо инфильтрированы лимфоцитами и плазматическими клетками.

При поверхностном гастрите функциональный эпителий желез не изменен. В зависимости от степени тяжести обнаруживают круглоклеточную инфильтрацию слизистой оболочки желудка и изменения поверхностного эпителия. Доказательств того, что при болезни Бирмера дефициту внутреннего фактора, помимо ахлоргидрии, способствуют внешние влияния, не найдено. Обнаруживаемая при эпидемиологических исследованиях связь между факторами внешней среды и гистологическими изменениями слизистой оболочки желудка также не может в достаточной мере объяснить возникновение хронического гастрита.

Иммунологические аспекты. В 1962 г. K. B. Taylor впервые у лиц, страдающих болезнью Бирмера, обнаружил аутоантитела к антигену цитоплазмы обкладочных клеток желудка. Более поздние исследования с применением РСК позволили предположить, что этот антиген является составной частью микросомальной фракции. Антитела к обкладочным клеткам (АОК) обнаруживаются не только у больных болезнью Бирмера, но и у больных хроническим гастритом без мегалобластной анемии. Имеет-

ся положительная корреляция между степенью тяжести хронического гастрита и наличием АОК. В собственных исследованиях частота обнаружения их при хроническом гастрите составляет 30—40%, а при болезни Бирмера 70—90%. Многократно указывалось, что у кровных родственников, лиц, страдающих болезнью Бирмера, АОК выявляются достоверно чаще, чем в контрольной группе.

Почти в 50% случаях при болезни Бирмера наряду с АОК обнаруживались антитела к внутреннему фактору (АВФ). При этом речь идет о двух типах антител: к внутреннему фактору непосредственно и к комплексу внутреннего фактора с витамином B_{12}. Исследования с помощью метода иммунофлюоресцентной микроскопии доказали, что реакции АОК и АВФ с антигенами обкладочных клеток происходят с потреблением комплемента.

Отсутствие АВФ у больных можно рассматривать как отличительный признак болезни Бирмера от хронического гастрита.

Чаще, чем в контрольной группе, у больных хроническим гастритом обнаруживаются антитела к микросомальному антигену щитовидной железы или тиреоглобулину. В свою очередь у лиц с заболеваниями щитовидной железы часто выявляются АОК. Данные в отношении антинуклеарного фактора при хроническом гастрите разноречивы. Из 65 больных СКВ мы обнаружили АОК только в 3 случаях [2].

Соотношение иммуноглобулинов в сыворотке до сих пор систематически не изучено. В немногочисленных работах сообщается о нормальной концентрации их в сыворотке. Однако установлено, что в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите иммуноглобулины накапливаются в зависимости от степени тяжести воспаления. В воспалительных круглоклеточных инфильтратах с помощью метода флюоресценции обнаруживаются АОК. Можно предполагать, что они образуются на месте повреждения.

Различные группы исследователей за последние годы показали, что АОК выявляются и при проведении экспериментов на животных. При пассивной иммунизации собак АОК через 4 нед удавалось у них получить ахлоргидрию, которая сопровождалась атрофией слизистой оболочки желудка. Подобные результаты были получены и при пассивной иммунизации животных человеческой сывороткой, содержащей АОК. Посредством иммунизации собак, обезьян и кроликов ауто-, гомо- и гетерологичными антигенами, которые частично были получены из слизистой оболочки желудка, а частично из желудочного сока, у животных получали изменения слизистой оболочки желудка, напоминающие таковые при хроническом гастрите у людей.

Одна из групп исследователей успешно применила эти данные на практике. Путем иммунизации больных, страдающих хронической язвой двенадцатиперстной кишки с помощью анти-

гена, полученного из желудочного сока, им удалось понизить секрецию желудочного сока [36].

Отношение к иммуносупрессивной терапии. Аутоиммунный генез болезни Бирмера с характерными для нее изменениями слизистой оболочки желудка и протекающих с наличием АОК случаев хронического гастрита подтвержен наиболее убедительно [30]. Однако проведение иммуносупрессивной терапии запрещено из-за побочных действий, особенно из-за повышенного риска развития опухолей при этих заболеваниях.

При болезни Бирмера, как и прежде, применяется заместительная терапия адекватными дозами витамина B_{12} (см. раздел 4.8). Ценность препаратов соляной кислоты в лечении ахлоргидрии в последние годы неоднократно ставилась под сомнение, т. к. они не возмещают ее дефицита.

Серьезные возражения, как и в отношении применения цитостатических иммуносупрессивных средств, можно высказать и против лечения хронического гастрита глюкокортикостероидами, хотя в части случаев удается добиться положительных результатов. Так, финские исследователи сообщали о регенерации слизистой оболочки желудка у 6 из 13 больных хроническим атрофическим гастритом, которые принимали глюкокортикостероиды по поводу другого заболевания. С теоретических позиций интерес представили бы наблюдения за большими контингентами больных и лицами, которые получают иммуносупрессивные препараты по другим показаниям.

7.3. ЦЕЛИАКИЯ (ЕВРОПЕЙСКИЙ СПРУ)

Целиакия характеризуется тотальной или частичной атрофией ворсинок тонкой кишки с круглоклеточной инфильтрацией слизистой оболочки, которая ведет к выраженному синдрому малабсорбции.

Некоторые авторы относят к европейскому спру только случаи заболевания с клинической картиной целиакии, возникающей при употреблении пищи, содержащей глутеновые злаки. Выведение их из рациона приводит к улучшению данных клинического и гистологического исследований. Почти у 50% больных с врожденной агаммаглобулинемией наблюдается синдром малабсорбции, который только отчасти может быть объяснен бактериальным или паразитарным энтеритом.

Клиническая картина обусловлена проявлениями малабсорбции и не отличается по существу от вторичных синдромов малабсорбции, связанных с другими заболеваниями.

При гистологическом исследовании обнаруживается массивная круглоклеточная инфильтрация Lamina propria двенадцатиперстной и слизистой оболочки тощей кишок. Ворсинки сильно сглажены, ригидны или вообще отсутствуют. В подвздошной

кишке изменений не наблюдается. W. F. Doe и сотр. (1972) описали у 4 больных синдром приобретенной целиакии, криоглобулинемии и изменений кожи на почве васкулита. Кроме того, в одном случае имелся саркоидоз и первичная надпочечниковая недостаточность. Такое соотношение изменений рассматривается как проявление общего нарушения иммунитета при целиакии. Об этом же свидетельствует частое развитие злокачественных ретикулезов у больных, страдающих целиакией с детства, или при развитии целиакии у взрослых. Абсолютная частота этих осложнений неизвестна. Одной из групп исследователей было проведено 10-летнее наблюдение за 70 больными с первичным синдромом малабсорбции. У 7 из них развились ретикулосаркома, болезнь Ходжкина или лимфосаркома. Результаты были сопоставлены с 64 аналогичными случаями по данным литературы до 1967 г.

Иммунологические аспекты. У больных европейским спру с различной частотой обнаруживают антитела к глутену. Они не оказывают цитотоксического действия и исчезают по мере восстановления слизистой оболочки при исключении из пищи глутеновых злаков. Поэтому предполагают, что эти антитела являются вторичным иммунным феноменом. Первоначальные данные об обнаружении антител к цитоплазме клеток эпителия тонкой кишки в последующих исследованиях подтверждены не были [39]. Недавно более чем у 50% больных целиакией (детей и взрослых) были выявлены антитела к ретикулину [1]. Значение этого факта еще не выяснено.

Данные о содержании иммуноглобулинов в сыворотке при целиакии неоднородны. Описываются как повышение, так и понижение уровней IgM, IgG и IgA. Круглые клетки Lamina propria у больных спру содержат преимущественно IgA. Соединений этих иммуноглобулинов с глутеном или комплементом выявить не удалось.

Функция лимфоцитов при целиакии до сих пор исследована недостаточно. Уменьшение показателя их трансформации под влиянием ФГА было найдено в 5 из 10 исследований. С этим фактом умозрительно связывают возможность развития у больных целиакией злокачественных ретикулезов [5]. Доказательств этого предположения нет. Результаты цитотоксических тестов или попыток воспроизведения хронического энтерита с атрофией ворсинок иммунологическим путем до сих пор неизвестны.

Имеющиеся клинические данные и результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что у части больных с врожденной или приобретенной целиакией имеет место нарушение иммунного аппарата. Однако доказательств того, что с этим дефектом связаны аутоагрессивные процессы в слизистой оболочке тонкой кишки, нет. Поэтому **иммуносупрессивная терапия не показана**, хотя в отдельных случаях удавалось получить благоприятный эффект [22].

Методами выбора являются диетотерапия с исключением глутеновых злаков в течение всей жизни и глюкокортикостероиды в обычных дозировках для улучшения абсорбции до достижения клинической ремиссии.

7.4. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

При ряде заболеваний поджелудочной железы с помощью метода Оухтерлони удается обнаружить антитела к гомогенату поджелудочной железы. Различные исследования (табл. 46) показывают, что это не типичный феномен определенного заболевания поджелудочной железы. Антитела выявляются как при остром, так и при хроническом панкреатите. В большинстве исследований в качестве антигена применялся гомологичный гомогенат поджелудочной железы. Антитела к собственной (полученной при операции) поджелудочной железе обнаруживались только в отдельных случаях. Так как при исследованиях в агаровом геле определяется несколько преципитационных линий, то не исключено существование нескольких антител. Удавалось выявить также и циркулирующие антигены.

Наряду с органоспецифическими антителами у больных с острым и хроническим панкреатитом обнаруживался антинуклеарный фактор. Так как он чаще встречается при панкреатитах неясной этиологии, чем при билиарных или алкогольных, то рассматривается как признак аутоиммунного генеза заболевания.

В экспериментах на животных удалось получить антитела к поджелудочной железе путем индукции хронического повреждения химическими веществами, а также активной иммунизации гомогенатом поджелудочной железы [18]. Однако ни путем активной иммунизации, ни посредством введения экспериментально полученной антисыворотки не удалось получить однозначных гистологических изменений в поджелудочной железе, хотя группа исследователей отметила у подопытных животных повышение активности амилазы и липазы [17].

При активной иммунизации морских свинок инсулиновым экстрактом и адъювантом Фрейнда при использовании неочи-

Таблица 46. **Сывороточные антитела к гомогенату поджелудочной железы (по A. L. Ginsberg, 1971)**

Диагноз	Число наблюдений	Частота обнаружения антител к ткани поджелудочной железы, %
Панкреатит	114	88
Рак поджелудочной железы	28	86
Кистозный фиброз	7	86
Сахарный диабет	115	12
Доноры и здоровые добровольцы	207	2

щенного экстракта не только образовывались антиинсулиновые антитела, но и развивался гранулематозный панкреатит, который в тяжелом случае приводил к фиброзированию всей поджелудочной железы [17].

В общем имеющихся данных недостаточно, чтобы говорить об аутоиммуногенезе хронического панкреатита. Поэтому показаний для применения иммуносупрессивных средств нет!

7.5. ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА

Язвенный колит — это неспецифическое воспаление слизистой оболочки толстой кишки, характеризующееся прогрессирующим или рецидивирующим течением.

Женщины, преимущественно в возрасте 20—40 лет, болеют несколько чаще, чем мужчины. Ведущим симптомом заболевания является кровянисто-слизистый понос. Частота стула большей частью зависит от тяжести обострения.

Клиническая картина может дополняться понижением трудоспособности, лихорадкой, болью в животе, кишечными и внекишечными осложнениями (табл. 47), особенно при тяжелых обострениях.

Важным диагностическим признаком является вовлечение в патологический процесс прямой кишки. Расположенные выше отделы кишечника, включая терминальный участок подвздош-

Таблица 47. **Осложнения язвенного колита**

Местные	Поражение других органов	Дефицитные состояния
Аноректальные геморрой абсцессы трещины, фистулы Перфорация Стриктуры Токсический мегаколон Массивные кровотечения Псевдополипоз Рак	Кожа: узловатая эритема пиодермия язвы Суставы: артрит болезнь Бехтерева Печень: стеатоз хронический гепатит перихолангит цирроз Глаза: ирит эписклерит Полость рта: афты глоссит Комбинация с аутоиммунными заболеваниями: гемолитическая анемия СКВ	Железодефицитная анемия Белковая недостаточность Водно-электролитные нарушения Дефицит витаминов B_{12} и К Остеопороз Потеря массы тела

ной кишки, могут поражаться в дальнейшем течении болезни восходящим путем или оказываются вовлеченными уже при первой манифестации заболевания. Закономерности распространения процесса при первой манифестации и дальнейшем течении, как и причины развития рецидивов, неясны. При 15-летнем наблюдении за группой больных только у 4% наступила длительная ремиссия, а почти у 80% развились рецидивы в течение года [15]. Непрерывность течения, системные осложнения, за исключением симптомов недостаточности питания, обусловленных заболеванием, указывают на аутоиммунный генез язвенного колита.

При гистологическом исследовании наряду с разрушением эпителия находят абсцедирование крипт и массивную инфильтрацию лимфоцитами, плазматическими клетками и частично эозинофилами. За исключением тяжелых острых кризов болезни, изменения слизистой оболочки кишечника остаются ограниченными. Круглоклеточная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки обнаруживается в биоптатах при длительной ремиссии и нехарактерных ректоскопических данных.

Прогноз определяется распространением патологического процесса, тяжестью криза и возрастом больного. Если процесс длительное время ограничен воспалением прямой и сигмовидной кишок, то угрозы для жизни нет. При поражении всей толстой кишки ухудшается прогноз не только данного обострения болезни, но и отдаленный прогноз. При тяжелых острых кризах язвенного колита летальность больных, даже леченных в специализированных центрах, достигает почти 10%. У больных старше 60 лет обострения протекают более тяжело, чем у молодых людей. При развитии заболевания в детстве смертность в каждое десятилетие жизни повышается на 20%. Возникновение язвенного колита в детстве, поражение всей толстой кишки, длительное хронически-прогрессирующее течение болезни обусловливают высокий риск (40%) развития опухолей при достижении этими больными возраста старше 40 лет [21]. Правда, для Центральной Европы, по данным англо-американских исследователей, это положение выглядит несколько благоприятнее.

Почти каждый третий больной в течение жизни подвергается операции. При 20-летнем течении язвенного колита выживаемость почти на 30% ниже, чем у здорового населения [9, 13].

Иммунологические аспекты. O. P. Broberger и Perlmann в 1959 г. впервые обнаружили антитела к экстракту эпителиальных клеток толстой кишки в реакции гемагглютинации у 93% больных в более высоких титрах, чем у здоровых лиц контрольной группы. С помощью метода иммунофлюоресценции удалось показать, что антиген, против которого направлено это антитело, локализуется в цитоплазме. Антитела к карциноэмбриональным антигенам у больных язвенным колитом встречаются не чаще, чем у лиц контрольной группы, поэтому можно предполагать, что между этими антигенами взаимозависимости нет. На-

ряду с антителами к ткани толстой кишки у больных язвенным колитом часто обнаруживаются антитела к E. coli 014. Положительную реакцию гемаглютинации с тканью толстой кишки удается предотвратить посредством инкубации сыворотки больного с экстрактом из этого штамма. Титры антител к другим штаммам кишечной палочки у больных язвенным колитом и у здоровых лиц одинаковы. Антитела к толстой кишке удается получить в эксперименте путем иммунизации экстрактом толстой кишки, а также E. coli 014. Поэтому можно предположить, что и у людей антитела к толстой кишке возникают вследствие перекрестной реакции с бактериальными антигенами.

Патогенетическое значение этих антител еще не выяснено. Зависимости между наличием антител к толстой кишке и активностью заболевания или развитием внекишечных осложнений не отмечено. В культурах тканей сыворотка, содержащая антитела, не проявляет цитотоксического свойства в отношении клеток толстой кишки. Возникает законное предположение, что эти антитела являются проявлением вторичной реакции на распространенное поражение тканей. Однако против этого говорит тот факт, что у клинически здоровых родственников больных язвенным колитом эти антитела обнаруживаются чаще, чем у лиц контрольной группы. АОК, антитела к ткани щитовидной железы и гомогенату поджелудочной железы, а также антинуклеарный фактор равным образом выявляются и у больных язвенным колитом. Однако исследований пока недостаточно, а данные о частоте обнаружения этих антител очень противоречивы.

Сообщения о содержании иммуноглобулинов при язвенном колите различны. Некоторые исследователи отмечают повышенную концентрацию особенно IgA, а другие не находят отклонений от нормы. При исследованиях с радиоактивными изотопами (меченые иммуноглобулины) выявляют повышенный синтез и распад иммуноглобулинов при нормальном уровне их в сыворотке [5].

При обострениях заболевания может наблюдаться достоверное падение уровня гамма-глобулинов. В системе мезентериальных сосудов определяется артериовенозная разница по содержанию иммуноглобулинов. Эти данные свидетельствуют об участии иммунных механизмов.

Язвенный колит ведет к значительному изменению соотношения иммуноглобулинов в тканях с увеличением количества IgG-продуцирующих клеток почти в 30 раз по сравнению с нормой. Свободные IgG обнаруживаются в lamina propria, в базальной мембране, могут образовывать иммунные комплексы, которые в свою очередь вызывают повреждение слизистой оболочки [7, 19].

Сообщения о содержании комплемента также неоднородны: оно может быть нормальным, слегка или значительно пониженным. Поэтому на основании таких различных данных нельзя судить о течении реакции антиген — антитело в пробирках.

Индекс трансформации лимфоцитов на стимуляцию ФГА и туберкулинов у больных язвенным колитом нормальный. В отличие от антител к тканям толстой кишки лимфоциты в культурах тканей дают цитотоксический эффект в отношении клеток эпителия толстой кишки. Уже спустя несколько часов после инкубации эпителиальных клеток с лимфоцитами продолжительность жизни эпителиальных клеток уменьшается на 20%. После резекции толстой кишки лимфоциты больных язвенным колитом теряют свои цитотоксические свойства. Сыворотка таких больных способна передавать цитотоксические свойства лимфоцитам здоровых людей. Очевидно, в этих процессах играют роль иммуноглобулины, т. к. лимфоциты здоровых людей, перенявшие цитотоксические свойства, теряют их после контакта с сывороткой против IgM. Идентичны ли IgM антителам к толстой кишке, еще не известно. Если бы это было так, то антитела к толстой кишке играли бы роль «проводника» для цитотоксических лимфоцитов [40].

Экспериментальное воспроизведение антител к толстой кишке. В большинстве случаев у иммунизированных животных не обнаруживают ни макроскопических, ни гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки. В то же время H. H. Mansurov (1979) при активной иммунизации собак аутологичной тканью толстой кишки описал картину болезни, напоминающую по клиническим и патологоанатомическим данным язвенный колит. Однако одновременно наступающее при этом изменение кишечной флоры у подопытных животных с повышением титра антител к B. poroteus не исключают бактериального генеза экспериментально получаемых изменений слизистой оболочки толстой кишки. Весомых доказательств возможности экспериментального воспроизведения язвенного колита путем активной или пассивной иммунизации не существует [27].

Заключение. Клиническая картина, определенные внекишечные осложнения, хроническое течение, а также иммунологические данные подтверждают гипотезу, что язвенный колит является аутоиммунным заболеванием. Так как патогенетическое значение антител к толстой кишке еще не выяснено, а цитотоксические свойства лимфоцитов не являются безусловным признаком иммунного механизма, то эти представления пока можно использовать как рабочую гипотезу и иметь ее в виду при решении вопроса о целесообразности проведения иммуносупрессивной терапии.

Болезнь Крона представляет собой хронически рецидивирующее сегментарное воспаление пищеварительного канала. Хотя чаще всего поражается терминальный отдел подвздошной кишки, болезнь Крона в этом руководстве рассматривается совместно с язвенным колитом, т. к. между этими заболеваниями существуют некоторые клинические и патогенетические взаимоотношения (табл. 48). Болезнь Крона встречается реже, чем язвенный колит. На 153 больных язвенным колитом, находившихся в

Таблица 48. Клиническая и патологоанатомическая характеристика язвенного колита и болезни Крона

Клинические параметры	Частота выявленных изменений	
	Язвенный колит	Болезнь Крона
Симптоматика		
Поносы	В 90% случаев	В 90% случаев
Ректальные кровотечения	В 90—100% случаев	Редки (около 20%)
Боли в животе	В 70% случаев	Почти в 100% случаев
Трещины прямой кишки и фистулы	Редки (менее 10%)	Часто (до 80%)
Внутренние фистулы	Отсутствуют	Редки
Пальпируемая резистентность	Редко	Часто
Системные осложнения	См. табл. 47	См. табл. 47
Локализация		
Прямая кишка	Почти в 100% случаев	Реже (менее 40%)
Распространение	От прямой кишки и выше	Часто сегментарное
Подвздошная кишка*	Менее 10%	Более 50% случаев
Вовлечение в процесс других отделов тонкой кишки, желудка, пищевода, полости рта	Отсутствует	Редко
Гистологические данные		
Круглоклеточная инфильтрация	Слизистая оболочка	Все слои
Абсцессы крипт	Часто	Редко
Трансмуральные трещины	Отсутствуют	Часто
Эпителиоидные гранулемы	Отсутствуют	Обнаруживаются часто, в том числе в регионарных лимфатических узлах
Риск развития злокачественных опухолей	Повышен (см. текст)	Повышен
Послеоперационные рецидивы	Отсутствуют после проктоколэктомии	Возникают при исключительном поражении толстой кишки почти в 10% случаев, при поражении тонкой кишки более чем в 50% случаев

* Более чем в 50% случаев болезни Крона поражается исключительно терминальный отдел подвздошной кишки.

I Медицинской клинике Шарите, приходилось только 26 случаев болезни Крона. Подобные соотношения приводятся и другими авторами.

Клиника. Заболевание проявляется спастическими болями в животе, поносами, которые не так часто, как при язвенном колите, содержат примеси крови, слизи и гноя. Лихорадка и боли в правой подвздошной области, манифестирующее поражение терминального отдела тонкой кишки часто симулируют аппендицит, и только при оперативном вмешательстве проясняется ситуация. В прочих случаях диагноз устанавливается рентгенологически или колоноскопически, т. к. даже при вовлечении в болезненный процесс толстой кишки прямая остается интактной. Кишечные и внекишечные осложнения такие же, как и при язвенном колите. Наряду с аноректальными фистулами, которые при язвенном колите наблюдаются относительно редко, при болезни Крона образуются фистулы между кишечником и соседними органами (мочевой пузырь, влагалище, другие отрезки кишечника).

За последние годы при болезни Крона участились случаи развития опухолей тонкой и толстой кишок [26], но они наблюдаются реже, чем при язвенном колите.

При патологоанатомическом исследовании при болезни Крона находят трансмуральное воспаление всех слоев кишки, включая серозную оболочку. Наряду с инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками в 50—70% случаев выявляют эпителиодноклеточные гранулемы, в которых обнаруживаются отдельные тельца Шауманна. При исключительном поражении толстой кишки дифференциальный диагноз между болезнью Крона и язвенным колитом по гистологическим данным провести удается не всегда.

Результаты как консервативного, так и хирургического лечения неудовлетворительны. Большинство больных подвергаются оперативному вмешательству, причем рецидивы после него достигают 50%. 5—30% больных приходится делать по нескольку операций на кишечнике. Смертность, по данным десятилетнего динамического наблюдения, достигает 10% [43]

Иммунологические данные. В отличие от прежних сообщений при болезни Крона почти с той же частотой, что и при язвенном колите, находят аутоантитела к ткани толстой кишки [8], перекрестно реагирующие с антигеном E. coli 014. В то время как антинуклеарный фактор, АОК и антитела к ткани щитовидной железы при болезни Крона выявляются не чаще, чем в контрольной группе, ретикулиновые антитела, упоминавшиеся при обсуждении целиакии, обнаруживаются в 25% случаев. При язвенном колите, напротив, ретикулиновые антитела встречаются не чаще, чем в контрольной группе.

Так же незначительны, как и при язвенном колите, изменения со стороны иммуноглобулинов. При обострениях заболевания наблюдается падение уровня гамма-глобулинов. Равным

образом выявляется повышенный обмен IgG и IgM. Показатель распада и синтеза IgG и IgM в ряде случаев повышен вдвое по сравнению с нормой. При иммунофлюоресцентной микроскопии отложения гамма-глобулина и комплемента обнаруживаются как в круглоклеточных инфильтратах, так и вокруг сосудов.

При болезни Крона часто, если не во всех случаях, наблюдается отрицательная реакция на туберкулин и динитрохлорбензол. Эти данные указывают на нарушение клеточного механизма иммунной защиты. Иногда это происходит параллельно с понижением показателя трансформации лимфоцитов при стимуляции ФГА. Как мера клеточной иммунной защиты рассматривается индуцированное антигеном торможение миграции лимфоцитов в культуре тканей. Экстракты слизистой оболочки толстой и тонкой кишок не тормозят миграции лейкоцитов. Этим нарушением клеточного механизма защиты болезнь Крона отличается от язвенного колита. Однако лимфоциты больных болезнью Крона обладают аналогичным цитотоксическим действием, как и лимфоциты больных язвенным колитом. Роль нарушений иммунной реакции замедленного типа до сих пор неясна,

Таблица 49. **Иммунологические данные при язвенном колите и болезни Крона**

Иммунологические параметры	Характеристика (частота и в %) их изменения	
	Язвенный колит	Болезнь Крона
Аутоантитела		
к толстой кишке	52—71	40—66
антиретикулиновые	≈8	≈25
антинуклеарный фактор	6—60	Без изменений
АОК	Без изменений	Без изменений
Иммуноглобулины		
Показатель распада и синтеза	Повышен	Повышен
Уровень в сыворотке	Типичных изменений нет, иногда снижен при обострении болезни	Типичных изменений нет, иногда снижен при обострении болезни
Отложения в тканях	Выявляются	Выявляются
Комплемент	Уровень в норме или понижен	Без изменений
Клеточные иммунные механизмы		
Сенсибилизация к туберкулину и динитрохлорбензолу	Большей частью положительна	Часто отрицательна
Трансформация лимфоцитов после стимуляции ФГА	В норме	Часто понижена
Торможение миграции лейкоцитов	Под влиянием ткани толстой кишки	Не вызывается
Цитотоксичность лимфоцитов	Определяется	Определяется

Таблица 50. **Результаты иммуносупрессивной терапии язвенного колита**

Препараты	Авторы*	Число наблюдений	Число продолжительных результатов	Примечания
Азатиоприн	Bowen et al.	10	8	У 1 больного развилась панцитопения, а после отмены препарата возник рецидив
	Corley et al.	1	—	
	Mackay et al.	10	8	У 1 больного после ошибочного приема 600 мг азатиоприна/сут возник преходящий агранулоцитоз
	Theodor et al.	7	4	У остальных 3 больных тоже наступило улучшение, но они получали и другие препараты помимо азатиоприна
	Brown, Achkar	6	6	
	Feiereis	11	3	
	Patterson et al.	9	6	1 больному спустя год после начала терапии произведена колонэктомия, при которой обнаружена аденокарцинома
	Maygar, Kovacs	12	9	У 8 из 12 больных препарат применялся для профилактики рецидивов
	Kettner	5	5	
	Schäfer, Blänker	15	13	Определение эффективности лечения 15 детей, больных язвенным колитом, с помощью двойного слепого метода
	Jewell, Truelove	20	11	
Меркаптопурин	Bean	5	5	Первым применил иммуносупрессивные препараты для лечения язвенного колита
	Mackay et al.	2	1	1 больной после начавшейся ремиссии подвергнут колонэктомии
	Apostoloff	3	1	После улучшения препарат в 1 случае был отменен из-за рецидивирующей лейкопении
	Lal et al.	16	16	
Другие цитостатики	Bean	3	3	Busulfan (миелосан)
	Chlud	20	19	Proresid, Trenimon

* Данные взяты из работы P. Reitzig и сотр. (1972).

поскольку нет корреляции между степенью тяжести клинической картины заболевания и снижением, к примеру, показателя трансформации лимфоцитов.

Заключение. Тесная связь между язвенным колитом и болезнью Крона заключается не только в сходстве клинической симптоматики и одновременном поражении обоими заболеваниями членов одной семьи, но и в иммунологических данных (табл. 49). Это касается содержания аутоантител, иммуноглобулинов и цитотоксических свойств лимфоцитов. Различие состоит в преимущественном нарушении клеточного защитного механизма при болезни Крона.

Иммуносупрессивная терапия язвенного колита и болезни Крона. Первые попытки иммуносупрессивной терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника были предприняты уже 10 лет назад. Очень быстро появились сообщения о применении преимущественно азатиоприна и меркаптопурина. Другие цитостатики использовались редко. На основании наблюдений за больными, леченными с применением различных дозировок в течение разных промежутков времени, в большинстве случаев были сделаны выводы о положительных результатах терапии (табл. 50 и 51). Мы наблюдали за 16 больными язвенным колитом и болезнью Крона и установили эффективность этого лечения, т. к. состояние у многих больных улучшилось [32]. Иммуносупрессивные препараты принимали еще мужчина, страдавший болезнью Крона, и пациентка с язвенным колитом. Под влиянием азатиоприна у больной развилась ремиссия, которая длится уже 2 года. В остальных случаях улучшение оказалось кратковременным. К подобным результатам пришли B. N. Brooke и сотр. (1976). При двойном слепом методе J. Rhodes и сотр. (1970) не отметили эффекта азатиоприна при болезни Крона, в то время как другие группы исследователей, применяя этот метод в течение 6 мес, добились отсутствия рецидивов в отличие от больных, получавших плацебо [44]. В двух американских работах, проводимых двойным слепым методом, благодаря применению азатиоприна удалось сократить необходимую для поддержания ремиссии дозу преднизолона при язвенном колите и болезни Крона [37, 38]. D. F. Jewell и S. C. Truelowe в 1974 г. опубликовали результаты исследования с применением азатиоприна в двойном слепом методе в течение года у 80 больных язвенным колитом. Преимущества такого лечения по сравнению с плацебо при купировании обострения заболевания или поддержании ремиссии после первой атаки болезни отмечено не было. Был установлен благоприятный эффект азатиоприна в профилактике рецидивов хронического язвенного колита, однако результаты оказались статистически недостоверными. В тканях при применении препарата наблюдается его достоверное иммуносупрессивное действие, что распознается по понижению активности киллеров. Однако это не коррелирует с клиническими результатами терапии язвенного колита [10].

Таблица 51. **Результаты лечения болезни Крона азатиоприном**

Авторы	Число случаев	Число положительных результатов	Примечания
Avery-Jones	10	4	Полная ремиссия, в ряде случаев заживление свища
Rhodes et al.	12	2	7 больных лечились с применением двойного слепого метода
Drucker et al.	9	9	Продолжительность ремиссии 8—16 мес
Kasper, Zimmermann	2	2	Лечились 2 больных с послеоперационными рецидивами заболевания
Brown, Achkar	8	4	У 6 больных достигнуто улучшение, однако применялись и другие препараты
Brooke et al.	24	19	Из них 7 больным препарат назначался для профилактики послеоперационных рецидивов
Lambermont	2	2	Лечение послеоперационных рецидивов (в 1 случае применялся меркаптопурин)
Fausa, Gjone	9	7	У 4 из 6 больных с послеоперационным рецидивом заболевания наступило улучшение
Arden-Jones	6	3	2 больных на фоне лечения азатиоприном были подвергнуты операции
Patterson et al.	15	10	Наибольшая продолжительность лечения — 4 года
Willoughly et al.	11	11	Лечение проводилось с применением двойного слепого метода
Lennard-Jones Williams	22	9	У 7 больных улучшения не наступило, у остальных 6 эффект определенно оценить было нельзя
Northfield Retects	1	—	У 2 больных образовались внутрибрюшные абсцессы в процессе лечения
Bicks	9	9	

Показания к иммуносупрессивной терапии, несмотря на новые факты, подкрепляющие рабочую гипотезу об аутоиммунном генезе хронических воспалительных заболеваний кишечника, не расширяются, а скорее суживаются. Складывается впечатление, что эта форма лечения не оправдывает ожиданий, возлагаемых на нее в соответствии с представлениями о патогенезе. Кроме того, она повышает риск развития злокачественных опухолей и поэтому многие авторы воздерживаются от ее применения. Однако на основании результатов собственных исследований и сообщений других авторов, включая работы с использованием двойного слепого метода, мы считаем, что иммуносупрессивная терапия в будущем должна занять хотя бы ограниченное место в лечении язвенного колита и болезни Крона.

При неэффективности консервативной терапии вначале следует тщательно обдумать показания к операции и обсудить их с больным. Операция в виде проктоколэктомии дает больному колитом шанс на выздоровление. Солидные исследования англо-американских авторов показывают, что большинство больных, имеющих илеостому, живут относительно полноценной жизнью [13]. При значительном риске или противопоказаниях к операции мы считаем, как H. Sommer и H. Kasper (1977), попытку иммуносупрессивной терапии оправданной. При болезни Крона нужно считаться с возможностью развития послеоперационных рецидивов, частота которых, как правило, повышается по мере увеличения числа оперативных вмешательств. В таких случаях также может быть показан азатиоприн, особенно если локализация и распространение поражения кишечника ограничивают возможности проведения операции.

Далее, иммуносупрессивная терапия целесообразна при сочетании хронических воспалительных заболеваний кишечника с СКВ или аутоиммунной гемолитической анемией, а также при значительных побочных действиях преднизолона и сульфасалазина. Интересны в этом отношении исследования с применением двойного слепого метода влияния азатиоприна на ткани, что, к примеру, выражается в достоверном понижении активности киллеров. Однако этот эффект не коррелирует с клиническими данными [10]. Другой важной проблемой применения иммуносупрессантов является провокация ими злокачественных опухолей, т. к. оба заболевания являются факультативно предраковыми. Достоверное увеличение числа злокачественных опухолей до сих пор обнаруживалось лишь при пересадке органов и тканей. У одного больного язвенным колитом после лечения в течение 22 мес азатиоприном выявилась опухоль толстой кишки. Правда, этот больной принадлежал к группе лиц с повышенной опасностью развития опухолей [29]. Мы сами наблюдали у одной больной после лечения болезни Крона в течение 8 мес иммуносупрессантами манифестацию ретикулосаркомы. Однако это нельзя объяснять только иммуносупрессивной терапией, т. к. при язвенном колите и болезни Крона злокачественные лимфомы тонкой и толстой кишок развиваются и при обычных методах лечения [11, 34].

Наиболее серьезным **противопоказанием к иммуносупрессивной терапии** язвенного колита и болезни Крона является возможность повышения риска развития опухолей, поэтому по мере увеличения длительности заболевания показания к этому виду лечения ограничиваются. Больные с высоким риском развития опухолей по существу не должны получать препаратов иммуносупрессивного действия, если даже имеется возможность динамического наблюдения за ними с применением метода колоноскопии и определения карциноэмбрионального антигена.

При молниеносном течении и токсическом мегаколоне нужно в течение нескольких дней принять решение об оперативном

вмешательстве. Необходимо помнить о возможности развития у таких больных абсцесса или перитонита вследствие перфорации толстой кишки. Если иммуносупрессивное лечение не может дать эффекта в течение нескольких дней, то от него нужно воздержаться.

Образование фистул при болезни Крона не является противопоказанием для лечения цитостатиками, т. к. они могут способствовать их заживлению.

Беременность ранних сроков и тяжелые общие инфекции являются общими противопоказаниями к иммуносупрессивной терапии (см. раздел 3.2). Женщины детородного возраста в период лечения цитостатиками должны пользоваться препаратами, тормозящими овуляцию, или механическими противозачаточными средствами. У одной из наших больных хроническим колитом первая манифестация заболевания и его рецидив были связаны приемом противозачаточного препарата. При подозрении на возможность такого осложнения нужно рекомендовать механические противозачаточные средства. Правда, H. Fahrländer (1977) сообщает только о единственном таком случае.

Рекомендации по лечению. Лечение указанных заболеваний нужно начинать в основном в стационарных условиях. Так как клинический эффект иммуносупрессивных препаратов следует ожидать не скорее чем через 2—3 нед, то дополнительно назначаются глюкокортикостероиды, большей частью преднизолон в суточной дозе 50—100 мг. После клинического улучшения доза глюкокортикостероидов постепенно понижается до поддерживающей — 5—15 мг.

При проведении иммуносупрессивной терапии язвенного колита и болезни Крона предпочтение отдается азатиоприну и и меркаптопурину (см. табл. 50 и 51). Мы начинаем с азатиоприна, который назначаем в суточной дозе 2,5 мг/кг в течение более 4 нед. Затем переходим на поддерживающие дозы 1,5—2 мг/кг. Препарат отменяется после наступления клинической ремиссии, подтвержденной при ректороманоскопическом исследовании, не ранее чем через 4 нед после начала стационарного лечения. Продолжительность терапии должна составлять по меньшей мере 1 год.

Динамическое наблюдение за больными. В первый месяц лечения 2 раза в неделю исследуют гемоглобин или гематокрит и число лейкоцитов, а также 1 раз в неделю лейкоцитарную формулу, количество ретикулоцитов, билирубин, аминотрансферазы и щелочную фосфатазу.

В амбулаторных условиях гематологические параметры, а также аминотрансферазы исследуются с интервалом в 4 нед. Число лейкоцитов определяется при каждом амбулаторном визите больного через 14 дней. Кроме того, рекомендуется 1 раз в полгода проводить контрольные ректоскопическое или ректобиоптическое исследования.

Падение числа лейкоцитов ниже $3 \cdot 10^9$/л, тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9$/л, а ретикулоцитов ниже 5‰, равно как и общие инфекции, повреждения печени и стойкая тошнота, должны быть сигналами к отмене препарата или хотя бы уменьшению его дозы.

Особые замечания. Язвенный колит и болезнь Крона в ГДР встречаются относительно редко. По нашему приблизительному подсчету, в районе Берлина на 100 000 жителей приходится 20 больных язвенным колитом [33]. Поэтому некоторые врачи не имеют возможности приобрести достаточный опыт в лечении такого своеобразного заболевания. Вопрос о проведении иммуносупрессивной терапии нужно решать только совместно со специалистами гастроэнтерологических центров. По современным данным, расширять показания к лечению еще рано.

7.6. ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДРУГИХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лечение других аутоиммунных заболеваний и симптоматика коллагенозов были рассмотрены уже выше (см. раздел 5). Здесь было бы уместно коротко упомянуть о возможности поражения желудочно-кишечного тракта при этих заболеваниях. Они часто осложняют течение основного заболевания и являются показаниями к иммуносупрессивной терапии.

Развивающийся **при системной красной волчанке** полисерозит может обусловить раздражение брюшины, которое периодически вызывает болевые атаки и требует проведения дифференциальной диагностики с перфорацией язвы, особенно у больных, принимающих глюкокортикостероиды. Васкулит мезентериальных сосудов может вести к явлениям кишечной непроходимости. Одновременное сочетание язвенного колита и СКВ описывалось уже неоднократно, причем одно из этих заболеваний может предшествовать другому. Возникает ли в таком случае колит вследствие поражения сосудов при СКВ или самостоятельно, еще не выяснено.

Поражения желудочно-кишечного тракта **при склеродермии** в первую очередь проявляются в фиброзировании глубоких слоев стенки пищевода. В результате могут развиться стеноз и ахалазия. Больные жалуются на дисфагию. Описываются случаи аспирации пищевых продуктов вследствие нарушений глотания или рвоты. Поражение тонкой и толстой кишок проявляется в непроходимости кишечника, симптомах малабсорбции и упорных запорах.

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта **при дерматомиозите** возникает редко, однако может, как и при склеродермии, предшествовать изменениям кожи. Наряду с симптомами малабсорбции и кровотечениями могут наблюдаться нарушения моторики с дисфагией, регургитацией и аспирацией пищевых масс.

7.7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуносупрессивные препараты в лечении желудочно-кишечных заболеваний играют второстепенную роль, целесообразность их применения оспаривается. Этим гастроэнтерология отличается от других областей медицины, где терапия определенных заболеваний иммуносупрессантами уже является стандартным методом лечения. При этом речь идет или о системных заболеваниях, например СКВ, или о таких поражениях отдельных органов, создающих угрозу для жизни, как хронический прогрессирующий гепатит. Роль аутоиммунных процессов в патогенезе определенных заболеваний еще не предопределяет обязательного применения иммуносупрессивной терапии, если эти патологические состояния или их последствия легко преодолимы с помощью других средств. На этом основании иммуносупрессанты не используются при болезни Бирмера или хроническом гастрите, хотя для этого метода лечения имеются патогенетические предпосылки.

Иммунологические изменения при целиакии и хроническом панкреатите в настоящее время еще недостаточно изучены, чтобы служить основой для разработки методов лечения. Тем не менее оба заболевания в этой книге рассматривались в надежде на то, что их дальнейшее изучение может изменить положение дел. При тяжелом течении хронического панкреатита возможности консервативного и оперативного лечения настолько ограничены, что улучшение терапевтических методов является насущной задачей.

Клинические и иммунологические данные при язвенном колите и болезни Крона свидетельствуют об участии аутоиммунных процессов в патогенезе обоих заболеваний. Однако опыт применения иммуносупрессивной терапии в этих случаях малоубедителен, что требует ревизии этого метода. Иммуносупрессивная терапия оправдана только тогда, когда действенная для большинства случаев консервативная терапия оказывается неэффективной и операция нежелательна. При всех рассмотренных в данном разделе гастроэнтерологических заболеваниях иммунологических критериев для оценки эффективности лечения нет.

Список литературы

1. *Alp M. H., Wright R.* Autoantibodies to reticulin in patients with idiopathic steatorrhoea, coeliac disease and Crohn's disease and their relation to immunglobulins and dietary antibodies. — Lancet, 1971, II, 682.
2. *Apostoloff E., Reitzig P., Lisewski G., David H.* Chronische Gastritis bei Bindegewebserkrankungen. — Ber. Ges. Inn. Med., 1970, 7, 107.
3. *Austad W. L., Cornes J. S., Gough K. R. et al.* Steatorrhea and malignant lymphoma. — Amer. J. Dig. Dis., 1967, 12, 475.
4. *Bendixen G., Goltermann N., Jarnum S. et al.* Immunoglobulin and albumin turnover in ulcerative colitis. — Scand. J. Gastroent., 1970, 5, 433.
5. *Bicks R. O.* Combined azathioprine-prednisone therapy in inoperable and recurrent Morbus Crohn. — Gastroenterology, 1973, 64, 699.

6. *Blecher T. E., Brzechowa-Ajdukiewiecz A., McCarthy C. F., Read A. E.* Serum immunoglobulins and lymphocyte transformation studies in coeliac disease. — Gut, 1969, 10, 57.
7. *Brandtzaeg P., Baklien K., Fausa O., Hoel P. S.* Immunohistochemical characterization of local immunoglobulin in ulcerative colitis. — Gastroenterology, 1974, 66, 1123.
8. *Broberger O. P., Perlmann.* Autoantibodies in human ulcerative colitis. — J. exp. Med., 1959, 110, 657.
9. *Brooke B. N., Cave D. R., Kiney D. W.* Place of azothioprine for Crohn's disease. — Lancet, 1976, II, 1041.
10. *Campbell A. C., Skinner J. M., Maclennan I. C. M. et al.* Immunosuppression in the treatment of inflammatory bowel disease. — Clin. exp. Immunol., 1976, 24, 249.
11. *Collins W. J.* Malignant lymphoma complicating regional enteritis. — Am. J. Gastroent., 1977, 68, 177.
12. *Deodbar S. D., Michener W. M., Farmer R. G.* A study of the immunological asspects of chronic ulcerative colitis and transmural. — Am. J. Clin. Path., 1969, 51, 591.
13. *Deucher F., Nöthiger F.* Die chirurgische Behandlung der Colitis ulcerosa. — Chirurg, 1977, 48, 653.
14. *Doe W. F., Evans J. R., Hobbs J. R., Booth C. C.* Coeliac disease, vasculitis and cryoglobulinaemia. — Gut, 1972, 13, 112.
15. *Edwards F. C., Truelove S. C.* The course and prognosis of ulcerative colitis. — Gut, 1963, 4, 299.
16. *Fahrländer H.* Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. — Chirurg, 1977, 48, 557.
17. *Fonkalsrud E. W., Longmire W. P.* The occurrence of pancreatic antibodies and the experimental production of pancreatic with antiserum. — Surgery, 1961, 50, 134.
18. *Freytag G., Schaarschmidt W., Reichel W.* Tierexperimentelle immunologische Pankreas- und Inselveränderungen nach Insulinextrakten verschiedener Reinheitsgrade. — Verh. Dtsch. Ges. Path., 1968, 52, 303.
19. *Gebber J. O., Otto H. F.* Zur Immunopathogenese der Colitis ulcerosa. — Dtsch. med. Wschr., 1977, 102, 400.
20. *Ginsberg A. L.* Alteration in immunologic mechanisms in disease of the gastrointestinal tract. — Am. J. digt. Dis., 1971, 16, 61.
21. *Goligher J. C., de Dombal F. T., Watts J. et al.* Management of ulcerative colitis. — Balliere, Tindall and Cassell, London, 1968.
22. *Hamilton J. D., Chambers R. A., Wynn Williams A.* Role of gluten, prednisone, and azathioprine in non responsive coeliac disease. — Lancet, 1976, 1, 1213.
23. *Jensen K. B., Goltermann N., Jahrnum S. et al.* IgM turnover in Crohn's disease. — Gut, 1970, 11, 223.
24. *Jewell D. F., Truelove S. C.* Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. — Brit. med. J., 1974, IV, 627.
25. *Kraft S. C., Kirssner J. B.* Immunological apparatus of the gut and inflammatory bowel disease. — Gastroent., 1971, 60, 922.
26. *Lightdale C. J., Sternberg S. S., Posner G., Sherlock P.* Carcinoma complicating Crohn's disease. — Amer. J. Med., 1975, 59, 262.
27. *Mansurov H. H.* Immunological derangement in clinical and experimental ulcerative colitis. — In: Gregor O., Riedl O. (ed.) Modern Gastroenterology. Schattauer, Stuttgart — New York, 1979.
28. *Heher M., Lemmel E. M.* Antinukleäre Faktoren bei Patienten mit Pankreatitis «unklarer Ätiologie». — Dtsch. med. Wschr., 1975, 100, 362.
29. *Patterson J. F., Norton R. A., Schwartz R. S.* Azathioprine treatment of ulcerative colitis, granulomatous colitis, and regional enteritis. — Am. J. dig. Dis., 1971, 16, 327.
30. *Reitzig P., Apostoloff E., Lisewski G. et al.* Über die Bedeutung von Autoaggressionsvorgängen für die Pathogenese der chronischen Gastritis. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1970, 25, 1917.

31. *Reitzig P., Lisewski G.* Die ambulante Behandlung der Colitis ulcerosa. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1972, 27, 1717.
32. *Reitzig P., Lisewski G., Apostoloff E., Spranger G. D.* Immunsuppressive Therapie der Colitis ulcerosa und des M. Crohn. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1973, 28, 238.
33. *Reitzig P., Lisewski G., Schulz J.* Diagnostische Kriterien der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1973, 28, 2017.
34. *Benton P., Blackshaw A. J.* Colonic lymphoma complicating ulcerative colitis. — Brit. J. Surg., 1976, 542.
35. *Rhodes J., Bainton P., Beck P.* Azathioprine in Crohn's disease. — Lancet, 1970, II, 1142.
36. *Rodriguez-Olleros A., Vizcurrondo F., Taveras J. F.* Induced atrophic gastritis for the treatment of peptic ulcer. — Am. J. Gastroent., 1971, 56, 52.
37. *Rosenberg J. L., Levin B., Wall A. J., Kirsner J. B.* A controlled trial of azathioprine in disease of Crohn's. — Am. J. dig. Dis., 1975, 20, 721.
38. *Rosenberg J. L., Wall A. L., Levins B. et al.* A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. — Gastroenterology, 1975, 69, 96.
39. *Rubin W., Fanci A. S., Sleisinger M. H., Jeferies G. H.* Immunofluorescent studies in adult coeliac disease. — J. clin. Invest., 1965, 44, 475.
40. *Shorter T. G., Huizenga K. A., Spencer R. J. et al.* Inflammatory bowel disease. — Am. J. dig. Dis., 1971, 16, 673.
41. *Sommer H., Kasper H.* Therapie der Colitis ulcerosa. — Dtsch. med. Wschr., 1977, 102, 1067.
42. *Taylor K. B., Roitt I. M., Donlach D. et al.* Autoimmune phaenomena in pernicious anaemia, gastric antibodies. — Brit. med. J., 1962, II, 1347.
43. *Williams J. A.* The place of surgery in Crohn's disease. — Gut, 1971, 12, 739.
44. *Willoughby J. M. T., Kumar P. J., Beckett J., Dawson A. W.* Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. — Lancet, 1971, II, 944.

8. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

8.1. ВВЕДЕНИЕ

Первую попытку лечения гломерулонефрита цитостатическими медикаментами предприняли H. Chasis и сотр. в 1949. Приблизительно у половины больных под влиянием лечения новэмбихином (Mechlorethamin hydrochloride) наступило улучшение. Однако из-за высокой токсичности этого препарата стали отдавать предпочтение быстро действующим глюкокортикостероидам, особенно при нефротическом синдроме. Однако и эта форма терапии не получила широкого распространения из-за частого развития резистентности и серьезных побочных действий.

Широкое обсуждение проблемы иммунопатогенеза гломерулонефрита обусловило повсеместное применение алкилирующих веществ (циклофосфана, хлорбутина). Успехи при трансплантации почек способствовали использованию антиметаболитов ДНК (меркаптопурина, азатиоприна, 6-Thioguanin). Антагонисты фолиевой кислоты и антилимфоцитарная сыворотка, напротив, применялись редко.

Между тем результаты применения глюкокортикостероидов, циклофосфана и азатиоприна оказались противоречивыми, что было обусловлено относительно небольшим количеством больных, получавших препараты на различных этапах болезненного процесса и по разным схемам, а также недостаточным периодом наблюдения. Более информативные исследования с сопоставлением результатов лечения с контрольными группами также не доказали эффективности иммуносупрессивной терапии [4] (табл. 52) и подвергались критике из-за небольшого числа наблюдений и кратковременности лечения [11]. Недостаточность знаний о причинах спонтанных ремиссий определенных форм гломерулонефрита еще более затрудняет оценку результатов терапии. В настоящее время при определении тактики лечения этого заболевания можно исходить из того, что в ряде случаев иммуносупрессивная терапия оказывается эффективной. Правда, успех лечения предвидеть нельзя. Определенные формы заболевания хорошо поддаются лечению глюкокортикостероидами и жаропонижающими средствами, а другие излечиваются спонтанно. В настоящее время подход к лечению должен быть строго дифференцированным.

8.2. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

В то время как острый диффузный гломерулонефрит часто развивается вторично после инфекции бета-гемолитическими стрептококками или стафилококками, большинство первично-хро-

Таблица 52. **Эффективность противовоспалительных медикаментов при лечении гломерулонефрита в сопоставлении с контрольной группой (по J. S. Cameron, 1976)**

Формы гломерулонефрита	Медикаменты	Продолжительность лечения	Влияние на показатель клубочковой фильтрации
Пролиферативная	Глюкокортикостероиды	2—4 года	Отсутствует, высокая смертность
	Глюкокортикостероиды+азатиоприн	2 года	Отсутствует, высокая смертность
	Глюкокортикостероиды+азатиоприн	1 год	Отсутствует
	Циклофосфан	2 года	Отсутствует
	Циклофосфан	3 мес	Незначительное
	Циклофосфан	1 год	Незначительное
	Метиндол	2—4 года	Отсутствует, но протеинурия вначале уменьшается
	Метиндол	1 год	Отсутствует
Мезангиокапиллярная	Глюкокортикостероиды (альтернирующая терапия)	1 год	Отсутствует
Мембранозная	Глюкокортикостероиды	2—4 года	Отсутствует
	Глюкокортикостероиды+азатиоприн	2 года	Отсутствует
	Циклофосфан	2 года	Отсутствует

нических форм возникает без всякой видимой причины. Иммунопатогенез заболевания в основном подтвержден, о чем свидетельствуют пониженное содержание комплемента в течение активной фазы болезни, выявление аутоантител к базальным мембранам клубочков, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, а также отложений иммунных комплексов в клубочках при иммунофлюоресцентной микроскопии.

По современным представлениям, гломерулонефрит в большинстве случаев возникает на основе 2 различных гуморальных иммунных механизмов:

1. цитотоксические антитела к антигенам составных частей почек (антитела к базальной мембране);
2. патогенные комплексы антиген — антитело (иммунные комплексы, которые образуются в циркулирующей крови и пассивно откладываются в почках).

При первом типе (**базально-мембранозный нефрит**) антигеном является базальная мембрана клубочка.

Специфические антитела фиксируются на нем, а активация комплемента, хемотаксическая аккумуляция лейкоцитов и активация кининовой системы ведут к освобождению лизосомальных ферментов из лейкоцитов и к повреждению базальной мембраны. При иммуногистологическом исследовании выявляется равномерное диффузное линейное отложение иммуноглобулинов и комплемента на внутренней поверхности базальной мембраны.

К этой форме относится нефрит Масуги, который составляет 5% всех видов гломерулонефритов у людей. Он соответствует большей частью пролиферативным формам с классическим примером синдрома Гудпасчера.

Вторая, наиболее часто встречающаяся, форма гломерулонефрита развивается вследствие отложения растворимых циркулирующих в крови иммунных комплексов в почках. В зависимости от локализации различают следующие отложения иммунных комплексов в клубочках [9]:

— трансмембранозные (субэпителиальные, пери-, эпи- или экстрамембранозные)
— эндомембранозные (субэндотелиальные)
— мезангиопатические (мезангиальные или субэндотелиально-мезангиальные).

В зависимости от величины комплексы могут откладываться на внутренней или наружной поверхностях базальной мембраны. Иммуногистологически они представляют собой неравномерные, гранулярные отложения иммуноглобулинов и комплемента. Повреждения, вызываемые этими иммунными комплексами, возникают также вследствие активации факторов свертывания, систем комплемента, плазмина и брадикинина при участии лейкоцитов.

При патоморфологическом исследовании выявляют неоднородные пролиферативные или мембранозные изменения, очаговые или диффузные при острых и хронических формах заболевания. Почти в 10% случаев при отсутствии или незначительной выраженности морфологических изменений при световой микроскопии диагноз позволяют поставить иммуногистологические данные [21].

При определении показаний к иммуносупрессивной терапии и дальнейшем ведении больного нужно учитывать иммуногистологические данные, отражающие иммунную активность. Уменьшение отложений иммунных комплексов свидетельствует о благоприятном прогнозе [14], если не является признаком нарастающего склерозирования (необходимо сравнение с результатами одновременно проводимого обычного гистологического исследования).

8.3. ЦЕЛЬ И ВОЗМОЖНЫЕ ТОЧКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Возникновение и развитие гломерулонефрита — это сложный процесс, в котором участвуют несколько механизмов, поэтому при лечении пытаются воздействовать на различные звенья его патогенеза, чтобы предотвратить прогрессирование процесса или достигнуть улучшения в далеко зашедшей стадии заболевания. Излечения при современных возможностях медицины удается добиться редко.

Лечебные мероприятия при гломерулонефрите могут быть направлены на:

— удаление антигена из внешней среды или организма больного
— воздействие на иммунное равновесие больного путем подавления антителообразования или удаления антител, стимуляции антителообразования, повышенного введения антигена
— торможение медиаторов воспаления: комплемента, активности протеаз клеток, тромбоцитов, кининов, лимфокинов, гистамина, простагландина.

В этом плане иммуносупрессия является важной формой лечения. При ее применении всегда нужно помнить о возможности развития у некоторых больных серьезных осложнений (см. раздел 2.5). Поэтому она противопоказана в тех случаях, когда не ожидается прогрессирования процесса на основании незначительных изменений в почках или если в далеко зашедших стадиях заболевания с резким ограничением функции почек риск иммуносупрессивной терапии превышает ее эффективность.

Иммуносупрессивная терапия противопоказана при следующих заболеваниях клубочков почек [22]:

— острый экссудативный гломерулонефрит после стрептококковой или другой инфекции
— рецидивирующая или персистирующая гематурия при минимальных изменениях в клубочках почек или очаговом гломерулите (не системное заболевание!)
— все формы с незначительной протеинурией и нормальной функцией почек (не системное заболевание!)
— все формы гломерулонефрита со стойким снижением клиренса креатинина ниже 10 мл/мин (не системное заболевание!)
— наличие общих противопоказаний к иммуносупрессивной терапии.

В клинической практике при лечении гломерулонефрита глюкокортикостероидами предпочтение отдается антиметаболитам (меркаптопурин, азатиоприн) и алкилирующим соединениям (циклофосфан, хлорбутин). Их иммуносупрессивное действие основано на механизмах, представленных в разделах 2.4.2, 2.4.2.1, 2.4.2.2.

В последнее время неоднократно сообщалось о способе лечения, при котором эффект достигается посредством понижения титра антител с помощью метода плазмафереза в сочетании с глюкокортикостероидами и циклофосфаном при прогностически неблагоприятном прогрессирующем течении гломерулонефрита или синдроме Гудпасчера [7, 8].

8.4. ЗНАЧЕНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Строгой корреляции между клиникой и патоморфологией гломерулонефрита нет. Предполагаемый клинический диагноз в каждом случае следует подтверждать морфологическим иссле-

Таблица 53. **Формы гломерулонефрита (ГН) и изменения клубочков, напоминающие картину ГН**

Рекомендации ВОЗ (1977)	L.-H. Kettler и сотр. (1973)
1. Незначительные изменения клубочков	Описаны различные варианты
2. Фокально-сегментарные с незначительным изменением клубочков и других почечных элементов	Первично-очаговый ГН
3. Диффузный мезангиопролиферативный ГН	Интракапиллярный пролиферативный ГН и его разновидности (сегментарно- и аксиально-пролиферативный)
4. Диффузный интракапиллярный пролиферативный ГН	Экссудативный или экссудативно-пролиферативный ГН
5. Мембранозно-пролиферативный ГН (I и III типы) (мезангиокапиллярный ГН)	Мембранозно-пролиферативный и лобулярный ГН
6. Dense-deposit (II тип) (мембранозно-пролиферативный ГН)	Мембранозный ГН
7. Мембранозный ГН	Пролиферативный экстракапиллярный ГН
8. Диффузный экстракапиллярный ГН	Пролиферативный склерозирующий ГН
9. Диффузный склерозирующий ГН	
10. Неклассифицируемый ГН	

дованием биоптата почки, поскольку отдельные формы гломерулонефрита диагностируются преимущественно на основе морфологических данных. Эти данные необходимы и для оценки прогноза.

В ГДР применяется номенклатура, рекомендованная в 1973 г. L.-H. Kettler и сотр., которая в 1978 г. была приведена в соответствие с рекомендациями ВОЗ (табл. 53).

Из динамических наблюдений последних лет известно, что диффузный экстракапиллярный гломерулонефрит имеет очень плохой прогноз, особенно при некротизации структурных элементов. Продолжительность жизни у 10—20% больных составляет не более 2 лет, как правило, при синдроме Гудпасчера, мембранозно-пролиферативном, диффузном склерозирующем гломерулонефрите и сочетании гломерулонефрита с пиелонефритом.

Медленно прогрессируют, как правило, мембранозный, интракапиллярный пролиферативный и мезангиопролиферативный гломерулонефриты, которые длительное время могут протекать вообще латентно. Особенно благоприятен прогноз при первично-очаговых гломерулонефритах, за исключением синдрома Гудпасчера, который обычно тоже начинается с очаговых проявлений.

Если эта прогностическая характеристика не всегда позволяет сделать заключение о целесообразности применения того или иного метода лечения, то она имеет значение при определении показаний к иммуносупрессивной терапии. В то время как

так называемый подострый гломерулонефрит (экстракапиллярный гломерунефрит с некротизирующими изменениями) требует немедленной массивной терапии, при мезангиопролиферативном гломерулонефрите можно вначале выждать и пронаблюдать тенденцию его развития. То же самое касается очаговых гломерулонефритов. В сомнительных случаях при этом помогают иммуногистологические контрольные исследования, т. к. морфологические изменения, как правило, опережают клинические.

8.5. ПОКАЗАНИЯ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Принципы лечения, изложенные в работе G. Thiel и F. Brunner (1973), основаны на соображениях, имеются ли показания к лечению и можно ли ожидать от него эффекта. В первом случае речь идет о патологических состояниях с незначительными клиническими данными (гематурия, незначительная протеинурия), с нормальным артериальным давлением, не измененной функцией почек и нерезко выраженными морфологическими находками. Эти формы гломерулонефрита часто имеют длительное латентное течение, поэтому необходимость иммуносупрессивной терапии кажется сомнительной, а риск значительным. Во втором случае иммуносупрессивная терапия, как правило, оказывается безуспешной при далеко зашедшем гломерулонефрите с резко нарушенной функцией почек (креатинин сыворотки $>$ $>$6 мг/100 мл) и с морфологической картиной склерозирующего гломерулонефрита. В этой ситуации иммуносупрессивная терапия может усугубить состояние больного и воспрепятствовать операциям гемодиализа и трансплантации почек.

При выборе того или иного метода лечения учитывают 2 основных фактора:

— тяжесть клинической симптоматики (протеинурия, нарушение функции почек, гипертония)
— степень активности процесса и тяжесть морфологических изменений, включая формы гломерулонефрита, протекающие только с отклонением в морфологической картине почек и иммунологических данных.

В прошлом при данной группе заболеваний всегда применяли иммуносупрессивное лечение, и только неудовлетворительные результаты заставили врачей занять выжидательную позицию. Тем не менее нужно разобраться в особенностях течения заболевания за определенный период наблюдения больного, т. к. не всегда при гломерулонефрите к моменту диагностики выявляются нарушение функции почек, гипертония и наблюдается прогрессирующее течение. Поэтому показаниями к лечению являются, во-первых, прогрессирование заболевания и, во-вторых, выраженная протеинурии с гипопротеинемией, т. е. развернутая картина нефротического синдрома.

На рис. 36 представлено течение гломерулонефрита у больной в возрасте 44 лет за 14-летний период наблюдения. Уже к моменту диагностики заболе-

Рис. 36. Многолетнее течение интракапиллярного пролиферативного гломерулонефрита.

вания отмечены снижение функциональной способности почек (креатинин сыворотки 1,6 мг/100 мл), протеинурия (максимум 2 г/сут) и гипертония. Спустя 14 лет наблюдения без лечения все данные остались почти без изменений (назначенную терапию циклофосфаном по поводу преходящего подъема уровня креатинина выше 2 мг/100 мл в конце 1975 г. больная не провела).

Прогрессирование заболевания является абсолютным показанием к иммуносупрессивной терапии, а при протеинурии, без или с незначительным нарушением функции почек, нужно вначале применять метиндол. Только в случаях резистентности к этому препарату назначают иммуносупрессивные средства. Ис-

Таблица 54. **Результаты 8-недельного лечения глюкокортикостероидами при нефротическом синдроме с минимальными изменениями у детей (нормализация белка в моче) [3]**

Исследователи и годы публикаций	Число наблюдений	Эффективность терапии	
		абсолютное число успешных случаев	%
Arnell и Lam, 1966	44	41	94
Cameron, 1968	77	69	90
Pachioli, Benatti, 1968	350	322	92
White et al., 1970	95	93	94
Abramowicz et al., 1970	98	93	93
Итого	664	618	93

Таблица 55. **Результаты лечения глюкокортикостероидами при нефротическом синдроме с минимальными изменениями у взрослых (изчезновение протеинурии) [3]**

Исследователи и годы публикаций	Число наблюдений	Эффективность терапии	
		абсолютное число успешных случаев	%
Nesson et al., 1963	6	5	83
Pearl et al., 1963	11	7	64
Robson et al., 1965	12	10	83
Hardwicke et al., 1967	28	26	93
Pollak et al., 1968	18	11	61
Cameron, 1968	26	20	77
Итого	101	79	79

ключения составляют значительная протеинурия или нефротический синдром при минимальных морфологических изменениях, которые хорошо поддаются лечению глюкокортикостероидами как у детей, так и у взрослых (табл. 54, 55).

Другими исключениями являются быстро прогрессирующий гломерулонефрит, включая синдром Гудпасчера, и гломерулo-

Рис. 37. Иммуносупрессивная терапия по поводу подострого гломерулонефрита (гистологическая картина экстракапиллярного пролиферативного некротизирующего гломерулонефрита).

нефрит при системных заболеваниях. Поскольку быстро нарастающее ухудшение функции почек наряду с другими симптомами (значительная протеинурия, гематурия, гипертония) с морфологическим субстратом некротизирующего или экстракапиллярного пролиферативного гломерулонефрита идентично прогрессирующему подострому гломерулонефриту, нужно немедленно начинать активную терапию иммуносупрессивными препаратами.

На рис. 37 представлена схема иммуносупрессивной терапии подострого гломерулонефтира у 16-летней больной. Она начала получать по 100 мг азатиоприна и 100 мг преднизолона в день месяц спустя после появления первых симптомов (отеки и гипертония). После 10-дневного лечения исчезла макрогематурия, но ввиду того, что оставалась выраженная протеинурия, дополнительно был назначен метиндол в суточной дозе 200 мг. При рентгенологическом обследовании, предпринятом по поводу жалоб на боли в надчревной области живота, была выявлена язва двенадцатиперстной кишки (при предыдущем обследовании патологии найдено не было). Терапия была прервана, проведена резекция желудка по Бильроту II. Через 4 дня после прекращения терапии возобновилась макрогематурия. После резекции желудка лечение азатиоприном было продолжено в суточной дозе 100 мг в течение 2 лет. Несколько контрольных биопсий и лабораторные исследования во время лечения показали существенное улучшение.

После проведенной двухлетней терапии 8-летнее наблюдение показывает, что функция почек остается нормальной. Нефротический синдром, макрогематурия и гипертония исчезли, однако держится протеинурия (максимум

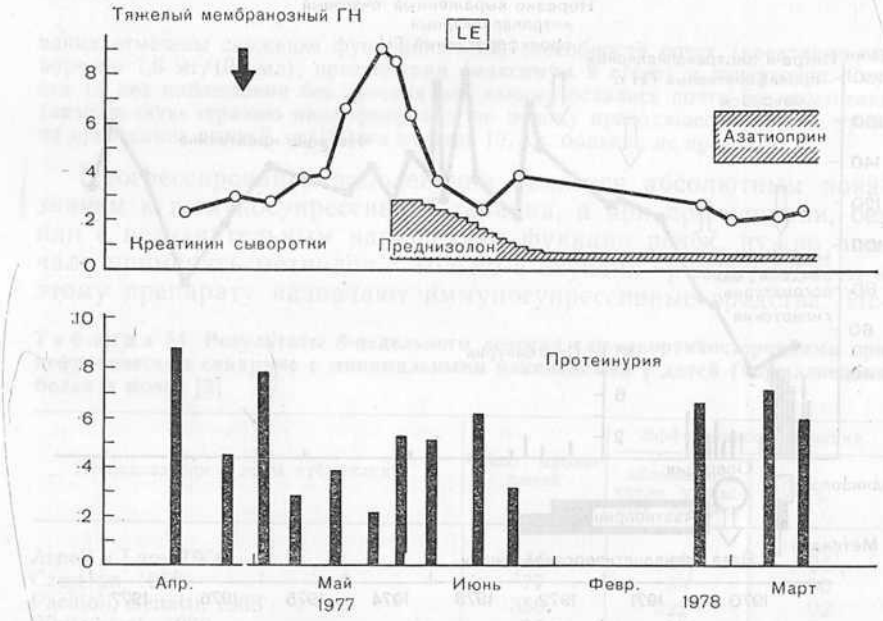


Рис. 38. Тяжелый мембранозный гломерулонефрит при СКВ, который в течение нескольких недель привел к значительному нарушению функции почек (креатинин сыворотки до 9,3 мг/100 мл); после лечения преднизолоном она нормализовалась.

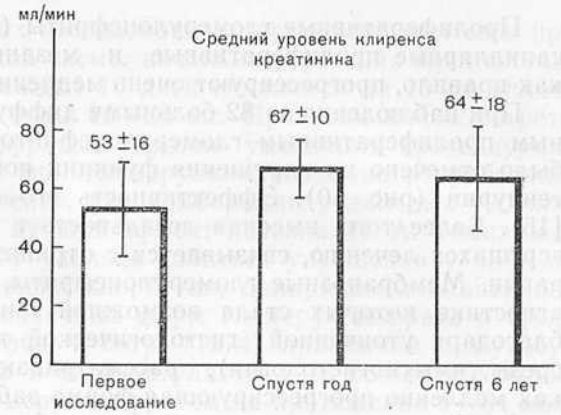


Рис. 39. Динамическое наблюдение в течение 6 лет за 82 нелеченными больными интракапиллярным пролиферативным гломерулонефритом (исследование функции почек).

Рис. 40. Динамическое наблюдение в течение 6 лет за 82 нелеченными больными интракапиллярным пролиферативным гломерулонефритом (исследование протеинурии).

1 г/сут). Клинические и морфологические данные указывают на значительное стойкое улучшение на фоне иммуносупрессивной терапии, чего, как правило, не наблюдается при нелеченом подостром гломерулонефрите.

Это относится и к больным с синдромом Гудпасчера, если даже функция почек у них еще сохранена, так как она может ухудшиться в течение нескольких дней. Кроме того, этим больным постоянно угрожает легочное кровотечение. Однако прогноз даже при быстро начатом лечении высокими дозами препаратов остается плохим: часто уже через несколько месяцев развивается декомпенсированная почечная недостаточность.

Наконец, чувствительным к терапии является гломерулонефрит при системных заболеваниях (СКВ, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера и др.). В таких случаях возможно благоприятное действие глюкокортикостероидов, иногда в сочетании с азатиоприном и циклофосфаном, даже при значительно ограниченной функции почек (рис. 38). Необходимо учитывать, что при нефротическом синдроме нарушения белкового обмена могут являться причиной слабо выраженного или непостоянного иммунного феномена, свойственного СКВ. Это существенно затрудняет постановку диагноза [10].

Пролиферативные гломерулонефриты (большей частью эндокапиллярные пролиферативные и мезангиопролиферативные), как правило, прогрессируют очень медленно.

При наблюдении за 82 больными диффузным интракапиллярным пролиферативным гломерулонефритом в течение 6 лет не было отмечено ни нарушения функции почек (рис. 39), ни протеинурии (рис. 40). Эффективность его лечения оспаривается [15]. Более того, высокая летальность в группе больных, подвергшихся лечению, связывается с отрицательным влиянием терапии. Мембранозные гломерулонефриты, морфологическая диагностика которых стала возможной лишь в последние годы благодаря утонченной гистологической технике (сверхтонкие срезы, иммуногистология), рассматриваются большей частью как медленно прогрессирующая форма заболевания.

Сообщения о чувствительности к тому или иному виду терапии противоречивы. В то время как некоторые авторы [2, 6, 13, 16] считают глюкокортикостероиды малоэффективными, N. A. Ratner и сотр. (1971) часто удавалось добиться полной или частичной ремиссии. Лучших результатов достигли исследователи, которые преимущественно применяли циклофосфан или хлорбутин в сочетании с глюкокортикостероидами. На основании собственного опыта мы считаем целесообразным начинать лечение мембранозного гломерулонефрита с метиндола. Показанием к терапии является, как правило, выраженный нефротический синдром. При неэффективности этого препарата рекомендуется комбинированная терапия метиндолом и циклофосфаном.

8.6. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Азатиоприн применяется в суточной дозе 2—3 мг/кг, которая обеспечивает оптимальный иммуносупрессивный эффект. Комбинация с преднизолоном (10 мг/сут) может предупредить развитие выраженной лейкопении. При падении числа лейкоцитов до 3000/мм^3 и ниже доза азатиоприна должна быть уменьшена, а при дальнейшем снижении числа лейкоцитов лечение следует временно прекратить. Продолжительность лечения должна вначале составлять 3—6 мес. Уменьшать дозу необходимо в зависимости от динамики клинических параметров (протеинурия, функция почек), которые также принимаются во внимание и при определении продолжительности лечения.

Циклофосфан назначается в суточной дозе 1,5—3,0 мг/кг. При этом тоже рекомендуется комбинация с преднизолоном в указанной выше дозе. Для решения вопросов об уменьшении дозы и длительности терапии используются те же параметры, что и при лечении азатиоприном.

Хлорбутин применяется в суточной дозе 0,2 мг/кг. Он особенно показан при часто рецидивирующем нефротическом синдроме у детей [26].

Преднизон в наших исследованиях зарекомендовал себя при использовании по такой схеме: начальная суточная доза составляет 100 мг, затем каждые 10 дней снижается на 10 мг вплоть до поддерживающей дозы 10—20 мг. При этом почти у трети больных гломерулонефритом удается уменьшить протеинурию. Этиотропной терапии при гломерулонефритах не разработано.

Создается впечатление, что комбинации различных медикаментов обеспечивают лучший эффект лечения. Н. А. Томилиной и В. В. Серову (1977) удалось добиться улучшения у 45% из 47 больных, принимавших хлорбутин, дипиридамол и антикоагулянты по поводу различных форм гломерулонефрита в среднем 14 мес. C. B. Brown и сотр. (1974) применяли иммуносупрессивные препараты и антикоагулянты у 15 больных с бурно прогрессирующим гломерулонефритом на протяжении 1—34 мес. Во всех случаях с прогрессирующей почечной недостаточностью было достигнуто улучшение, за исключением таковых в олигоанурической стадии. J. L. Vanrenterghem и сотр. (1975) при комбинированном лечении циклофосфаном и метиндолом 28 больных различными формами гломерулонефрита добились достоверного улучшения функции почек и уменьшения протеинурии.

К вопросу о проведении иммуносупрессивной терапии. Предварительное обследование проводится по схеме, представленной в табл. 56. Так называемая профилактическая антибиотикотерапия с целью предупреждения бактериальной инфекции противопоказана. Бактериологическое исследование и частый диспансерный контроль позволяют провести целенаправленное лечение в случае присоединения инфекции. При стационарном (ст.) и амбулаторном (амб.) лечении наблюдение за больными проводится по схеме, представленной в табл. 56. Частота амбулаторных посещений определяется не столько видом лечения, сколько тяжестью заболевания или особенностями его течения. В тяже-

Таблица 56. **Схема контрольных исследований больных при иммуносупрессивной терапии гломерулонефрита**

Параметры исследований	Частота проведения исследований				
	2 раза в нед	1 раз в нед	1 раз в 2 нед	1 раз в месяц	1 раз в квартал
Лейкоциты	ст.		амб.	амб.	
Гемоглобин или гематокрит, тромбоциты		ст.		амб.	
Лейкоцитарная формула СОЭ			ст.		
Протенурия (г/сут)			ст.		амб.
Креатинин сыворотки	ст.			амб.	амб.
Клиренс креатинина			ст.		
Протейнурия (г/сут)	ст.			амб.	
Общий белок сыворотки			ст.	амб.	
Электрофорез белковых фракций сыворотки				ст.	амб.
Осадок мочи			ст.	амб.	амб.
Бактериальный анализ мочи					амб.
АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза					амб.

лых случаях больные должны посещать врача через каждые 2—4 нед, а при латентном течении контрольное исследование можно проводить 1 раз в 3—4 мес.

Оценивать эффективность иммуносупрессивной терапии очень трудно, т. к. заболевание может протекать со спонтанными ремиссиями. Решить вопрос помогут только исследования, проводимые на больших контингентах больных в сопоставлении с контрольными группами. В отдельных случаях о ремиссии можно говорить только тогда, когда функция почек, протеинурия и зависящие от этого параметры улучшаются и достигают по меньшей мере 50% от исходных значений (протеинурия). Так как лечение, как правило, не оказывает влияния на морфологический субстрат, то оценка этих данных играет второстепенную роль.

Излечения заболевания удается добиться редко, поскольку оно предполагает полную нормализацию морфологических данных. Существует скептическое отношение и к морфологическим терминам «излечение с дефектом» или «состояние дефекта», потому что за ними часто скрывается развитие хронического гломерулонефрита.

Деление на полную или частичную ремиссию малоинформативно; характер улучшения должен быть определен на основании указанных параметров, оценить прогноз при этом, однако, невозможно.

Список литературы

1. *Black D. A. K., Rose G., Brewer D. B.* Controlled-trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. — Brit. med. J., 1970, III, 421.
2. *Brown C. B., Wilson D., Turner D. et al.* Combined Immunosuppression and Anticoagulation in Rapidly Progressive Glomerulonephritis. — Lancet, 1974, II, 1166.
3. *Cameron J. S.* Immunosupressant Agents in the Treatment of Glomerulonephritis. Part 1, Corticosteroid Drugs. — J. Roy. Coll. Phycns., London 5m, 1971.
4. *Cameron J. S.* Treatment of glomerulonephritis by drugs. — Brit. med. J., 1977, 1, 1457.
5. *Chasis H., Goldring W., Baldwin D. S.* Effect of febrile plasma, typhoid vaccine and nitrogen mustard on renal manifestations of human glomerulonephritis. — Proc. Soc. exp. Biol., 1949, 71, 565.
6. *Churg J., Habib R., White R. H. R.* Pathology of the nephrotic syndrome in children. A report for the international study of Kidney disease in children. — Lancet, 1970, 1, 1299.
7. *Erickson St. B., Kurtz St. B., Donadio J. V. et al.* Treatment of Goodpasture's Syndrome by Plasmapheresis and Immunosuppression. — The American Society of Nephrology, Washington, D. C., 1978, November 19—21.
8. *Fraley D. D., Segel D., Adler S.* Effectiveness and complications in combined plasmapheresis and immunosuppressive treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. — The American Society of Nephrology, Washington, D. C., November, 1978, 19—21.
9. *Germuth F. G., Rodriguez E.* Immunopathology of the renal glomerulus. Immune complex deposit and antibasement membrane disease. Little Brown and Co., Bosten, 1973.
10. *Göbel U., Mohnike A., Apostoloff E. et al.* Zur L. e:-Diagnostik im nephrolo-

gischen Dispensaire. III. Fortbildungstagung uber Nephrologie. Gorlitz, Oktober, 1978.
11. *Hodler J.* Die Behandlung der Glomerulonephritiden — eine Ursache therapeutischer Kontroverse. — Schweiz. Rundschau Med. (Praxis), 1976, 65, 971.
12. *Kettler L.-H., Ditscherlein G., Schneider W.* Zur Systematik der Glomerulonephritis unter besonderer Berücksichtigung des Biopsiematerials. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1973, 28, 778.
13. *Lagrue G., Bariety J.* Primäre Glomerulopathien. Therapie mit Kortikosteroiden und Zytostatika (Immunosuppressiva). — Münch. med. Wschr., 1970, 120, 515.
14. *McIntosh R. M., Kaufman D. B., Griswold W. et al.* Azathioprine in glomerulonephritis: A long-term-study. — Lancet, 1972, 1, 1085.
15. *Medical* Research Council Working Party: Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. — Brit. med. J., 1971, 2, 239.
16. *Michielsen P.* Immunosuppressive und antiinflammatorische Therapie. — In: Kluthe R. (Hrsg.): Medikamentöse Therapie bei Nierenerkrankungen. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.
17. *Natusch R., Ditscherlein G.* Nierenbiopsie. — Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1976.
18. *Natusch R., Göbel U., Mohnike A., Scholz D.* Zur Therapie der Glomerulonephritis. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1979, 34, 115.
19. *Philipp H., Natusch R.* Zur Immunopathogenese der Glomerulonephritis. — Z. ges. inn. Med., 1976, 31, 427.
20. *Ратнер Н. А., Палеева Ф. М., Абугова С. П.* Непосредственные и отдаленные результаты иммуносупрессивной терапии гломерулонефрита. — М. Тер. арх., 1971, 9, 89.
21. *Scholz D., Schneider W., Natusch R., Ditscherlein G.* Die klinische Bedeutung der Immunfluoreszenzhistologie der Glomerulonephritis. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1975, 30, 2275.
22. *Thiel G., Brunner F.* Nieren- und Hochdruckkrankheiten. — 1973, 5, 225.
23. *Томилина Н. А., Серов В. В.* Эффективность комбинированной терапии хронического гломерулонефрита хлорамбуцилом, дипиридамолом и антикоагулянтами. Материалы симпозиума нефрологов социалистических стран, посвященного лечению хронического нефрита. Тула, сентябрь, 1977.
24. *Vanrenterghem Y., Roels L., Verberckmoes R., Michielsen P.* Treatment of chronic glomerulonephritis with a combination of indomethacin and cyclophosphamide. — Clin. Nephrol., 1975, 4, 218.
25. *Warnatz H.* Immunosuppression. — In: R. Kluthe, A. Vogt, St. R. Batsford (Hrgs.): Glomerulonephritis. Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1976.
26. *Warren E., Grupe M. D., Sudesh P. et al.* Chlorambucil Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. — New Engl. J. Med., 1976, 295, 746.

9. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИКЕ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

9.1. ВВЕДЕНИЕ

Уже в 1950 г. E. Roda-Perez применил цитостатические препараты в офтальмологической практике. Благодаря назначению иприта ему удалось предупредить развитие слепоты и улучшить зрение у больного путем удаления одного глаза по поводу увеита неясной этиологии. Но лишь спустя 15 лет после этого иммуносупрессивная терапия нашла широкое применение при воспалительных процессах глаз различной этиологии. Показаниями для этой формы лечения являются следующие заболевания:

— болезнь Бехчета
— симпатическая офтальмия
— хронический эндогенный увеит неясной этиологии.

Основанием для проведения иммуносупрессивной терапии является тот факт, что в некоторых случаях обнаруживаются антитела к белку хрусталика или сосудистой оболочке. Само по себе это не может служить показанием к применению цитостатиков, но важно для дифференциальной диагностики и расценивается как признак возможного аутоиммуногенеза.

9.2. БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА

Болезнь Бехчета или Жильбера — Адамантиадеса — Бехчета называется заболевание, при котором развивается панувеит, и оно характеризуется развитием окулоартрогенитального синдрома, прежде всего у мужчин молодого возраста 20—40 лет, и часто заканчивается полной слепотой. Типичны следующие симптомы:

— рецидивирующий гипопионирит
— рецидивирующее изъязвление слизистых оболочек полости рта
— рецидивирующие язвы в области половых органов
— рецидивирующий артрит
— рецидивирующая экзантема
— ангиит сосудов сетчатки
— тромбофлебит конечностей.

Это заболевание, по-видимому, имеет такой же генез, что СКВ и хронический атрофический гастрит, т. к. открыт аутоиммунный феномен против слизистой оболочки, которым можно объяснить возникновение типичных афт при синдроме Бехчета.

Целесообразность применения глюкокортикостероидов при

этом заболевании оспаривается. Успехи иммуносупрессивной терапии пока скромны и ограничиваются несколькими случаями [2].

9.3. СИМПАТИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМИЯ

Речь идет в основном о двустороннем увеите неясной природы, для которого характерно хроническое рецидивирующее течение. Примерно через 10 дней или несколько недель (месяцев) после проникающего ранения глаза в здоровом глазу «симпатически» развивается комбинированный увеит. Это является причиной слепоты почти в 1% случаев.

Иридоциклит или панувеит подобной природы чаще возникают после небольших, чем после массивных, повреждений. Признаками симпатической офтальмии являются:

— помутнение водянистой влаги камер
— образование преципитатов
— светобоязнь
— болезненность при надавливании в области ресничного тела
— ограничение способности к аккомодации
— гиперемия диска зрительного нерва.

При гистологическом исследовании выявляется гранулематозный увеит. В качестве базисной терапии назначают глюкокортикостероиды и антибиотики внутрь в больших дозах. При этом в 50—75% случаев достигаются хорошие лечебные результаты. Если терапия оказывается неэффективной или дает осложнения, то прибегают к цитостатическим препаратам, прежде всего к антиметаболитам (меркаптопурин, метотрексат). M. Lazar и сотр. (1969) наблюдали улучшение зрения у 8 из 10 больных. В отдельных случаях с успехом может применяться антилимфоцитарная сыворотка [1]. Однако и этот вид лечения не всегда дает эффект, что объясняется мультифакториальным генезом заболевания. Если развиваются такие осложнения, как вторичная глаукома или гипотония глазного яблока, то методом выбора является своевременная энуклеация травмированного глаза.

9.4. ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОГЕННЫЙ УВЕИТ

Панувеит характеризуется светобоязнью и болезненностью. При гистологическом исследовании часто обнаруживаются гранулематозные изменения с отложениями иммунных комплексов, в том числе в преципитатах камер глазного яблока, что указывает на возможность аутоиммунного генеза болезни. Название заболевания является собирательным для редких форм хронического увеита неизвестной этиологии и с такими осложнениями, как вторичная глаукома, гипотония и атрофия ткани глазного яблока вплоть до слепоты.

Наряду с базисной терапией применяются прежде всего глюкокортикостероиды, которые, однако, не во всех случаях оста-

навливают процесс. В таких ситуациях рекомендуются цитостатические препараты [3].

Показания к иммуносупрессивной терапии ограничены особыми случаями:

— резистентность к обычным методам лечения
— резистентность к глюкокортикостероидам
— противопоказания к терапии глюкокортикостероидами
— необходимость уменьшения дозы глюкокортикостероидов при их выраженных побочных действиях
— ultima ratio из-за плохого прогноза некоторых проявлений заболевания.

К показаниям должен быть критический индивидуальный подход.

Для подавления иммунитета используют следующие препараты: антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат) и алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан) в обычных дозах. Как правило, их комбинируют с глюкокортикостероидами. В отдельных случаях нужно иметь в виду и другие иммуносупрессивные средства, например АЛТ.

Оценить эффективность иммуносупрессивной терапии очень сложно, т. к. прогноз этой формы увеита обычно плохой, спонтанные ремиссии наблюдаются редко, а рецидивы часто (даже спустя 20 лет), особенно если иммуносупрессантам не отдавалось предпочтение. Поэтому в общем критериями успеха можно считать сохранение или улучшение зрения, а также прекращение вторичных реакций. Так, предотвращение развития гипотонии или вторичной глаукомы можно расценить как успех. Терапия в основном проводится длительно. Попытки уменьшить дозу или прервать лечение предпринимаются в зависимости от активности процесса, однако при этом нужно помнить, что рецидивы могут развиваться даже через несколько лет после исчезновения симптомов заболевания. Кроме того, терапия может оказаться вообще неэффективной [7].

В заключение можно подчеркнуть, что применение цитостатиков оправдано при офтальмологических манифестациях или поражениях органа зрения на фоне таких аутоиммунных заболеваний, как узелковый периартериит, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера, СКВ, склеродермия, гигантоклеточный артериит или рассеянный склероз. При помощи этих препаратов можно даже затормозить прогрессирование диабетической ретинопатии.

Список литературы

1. *Fuchs I.* Über die Behandlung der sympathischen Ophthalmie mit Antilymphozytenserum. — Klin. Mbl. Augenhk., 1969, 154, 777.
2. *Martenet A. C., Witmer R.* Immunosuppressive therapy in eye diseases. — In: P. A. Miescher: Immunosuppressive Therapy. Schwabe, Basel, 1973.
3. *Thomann H., Schumacher K.* Beobachtungen zur immunosuppressiven Therapie chronischer Augenetzündungen. — Ber. Dtsch. ophthal. Ges., 1970, 70, 176.

10. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

10.1. ВВЕДЕНИЕ

Клинические, морфологические и иммунологические данные говорят о том, что в сложном патогенезе миастении, рассеянного склероза и идиопатического полирадикулоневрита играют роль аутоиммунные механизмы. В то же время такие целенаправленные терапевтические мероприятия, как селективная иммуностимуляция или индукция антигенспецифической толерантности, практически неосуществимы. С позиции неуточненной природы нарушений иммуногенеза при неврологических заболеваниях также проблематичной является неспецифическая иммуносупрессивная терапия цитостатиками. Если все-таки возникают основания для проведения такой дифференцированной фармакотерапии, то нужно при определении показаний пользоваться строгими критериями. Неуклонно прогрессирующее течение заболевания и неэффективность всех общепринятых лечебных методов оправдывают назначение иммуносупрессивной терапии после тщательного анализа ее пользы и риска и под строгим контролем.

В поисках эффективных терапевтических средств за последние 10—15 лет цитостатические иммуносупрессивные препараты апробировались при миастении, рассеянном склерозе, а также, хотя и редко, при идиопатическом полирадикулоневрите. Наиболее широкое применение нашли азатиоприн и циклофосфан. Сведения о результатах лечения неоднородны, что связано отчасти с методическими трудностями оценки его эффективности. Неясность в этом вопросе обусловлена, во-первых, вариабельным течением заболевания с тенденцией к спонтанным ремиссиям, во-вторых, отсутствием объективных параметров активности процесса.

10.2. MYASTHENIA GRAVIS

Myasthenia gravis — относительно редко встречающееся нервно-мышечное заболевание с частотой распространения 1 : 10 000—1 : 50 000.

Женщины болеют чаще, чем мужчины; манифестация заболевания наступает обычно в возрасте 20—30 лет. Заболеваемость мужчин возрастает на 5-м десятилетии жизни.

Ведущие симптомы: патологическая утомляемость поперечнополосатой мускулатуры при повторяющейся или длительной нагрузке и замедление процесса ее расслабления и напряжения.

Функциональные мышечные нарушения, лежащие в основе миастении, характеризуются тем, что изменение нервно-мышечной передачи возбуждения может быть компенсировано ингибиторами холинэстераз. Многообразие течения заболевания с ремиссиями и обострениями, различная степень выраженности симптомов обусловливают многоплановость его клинической картины.

Генетическая связь с HLA-B8 (49% случаев), обнаруживаемая в среднем у 18% населения, особенно часто отмечается у женщин моложе 40 лет (76%) и при формах болезни без тимомы [39]. Ряд авторов обращают внимание на сочетание симптомов миастении с другими аутоиммунными заболеваниями (overlapping-syndrome по клиническим и серологическим данным) [53].

Для подтверждения диагноза используются вспомогательные методы исследования: стимуляционная электромиография, пробы с тензилоном и кураре в сочетании с ЭМГ. Кроме того, в специализированных центрах могут проводиться рентгенологические обследования (пневмотомомедиастинография, тимусфлебография, торакальная компьютерная томография), иммунологические исследования и в особых случаях для проведения дифференциальной диагностики — биопсия мышц.

Наиболее часто при гистологическом исследовании выявляют следующие изменения скелетной мускулатуры [43]:

I тип: очаговые некрозы мышц, дегенеративные изменения волокон с фагоцитозом продуктов распада, воспалительные инфильтраты;

II тип: преимущественно так называемые лимфоррагии;

III тип: простая атрофия отдельных или нескольких мышечных волокон.

Кроме того, при миастении часто обнаруживают изменения тимуса: у 15—20% больных — тимому и у 60—70% — гиперплазию.

Иммунологические аспекты. С обнаружением циркулирующих антител к поперечнополосатой мускулатуре в 1960 г. впервые была серологически подтверждена гипотеза о том, что в основе развития миастении лежат аутоиммунные механизмы [45]. Недавно было снова сообщено, что эти относящиеся к классу IgG преципитирующие и комплементсвязывающие антитела реагируют с саркоплазматическим ретикулумом поперечнополосатой мускулатуры и с цитоплазмой миоидных клеток тимуса [38]. Репродуцируемые и довольно специфические для болезни изменения были обнаружены у 30—40% больных миастенией без тимомы и в 90% случаев с тимомой. За последние годы с помощью тонких иммунологических методик удалось еще более разобраться в иммунных процессах. В сыворотке больных миастенией почти в 80—93% случаев были обнаружены антитела к белкам мембран ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической части нервно-мышечных соединений [27]. Наконец, D. Fambrough и сотр. (1977) удалось при помощи меченого

^{125}J-α-бунгаротоксина показать, что в мышцах больных миастенией число участков для соединения с ацетилхолином на концевых пластинках уменьшено на 80%. При клинических наблюдениях за транзиторной неонатальной миастенией K. V. Toyka и сотр. (1978) выявили в эксперименте на животных пассивно передаваемый миастеногенный фактор сыворотки больных. Очевидно, здесь идет речь об антителах к ацетилхолиновым рецепторам, относящихся к классу IgG. При электронной микроскопии удается обнаружить антитела (IgG) и комплемент (C3) на мембранах постсинапсов [10].

Поэтому, по современным представлениям, иммунофармакологическое блокирование ацетилхолина в концевой мышечной пластинке приводит к постсинаптическим повреждениям рецепторов. Вместе с этим отошло на задний план предположение о том, что причиной заболевания являются пресинаптические нарушения мобилизации и освобождения ацетилхолина, что было постулировано на основании электронно-микроскопических данных исследований. Специфические для миастении блокирующие аутоантитела к ацетилхолиновым рецепторам нервно-мышечной периферии и уменьшение количества функционирующих ацетилхолиновых рецепторов на каждую концевую пластинку, по-видимому, являются существенными звеньями патогенетического механизма, которые ведут к критическому состоянию постсинаптических связей и манифестации миастении [27]. Уровень титра антител высокодостоверно коррелирует с тяжестью заболевания. У больных с тимомой титры антител особенно велики.

Тесная взаимосвязь между состоянием тимуса и выраженностью миастении известна уже давно. Лечебный эффект удаления тимуса подтверждает клинико-эмпирическое представление, что он играет важную роль в развитии заболевания. G. Goldstein и сотр. (1975) на основании собственных наблюдений высказали гипотезу, что при миастении аутоиммунный тимит ведет к усиленной продукции тимус-фактора тимопоэтина и, как обнаружилось в экспериментах на животных, к блокированию нервно-мышечной передачи возбуждения, устраняемой с помощью Neoeserin (прозерина). Однако эта гипотеза пока не подтверждена. По существу в большинстве случаев можно найти гиперпластические изменения в тимусе, которые при гистологическом исследовании характеризуются более или менее выраженной лимфоцитарной пролиферацией с формированием очагов размножения в паренхиме железы, периваскулярным скоплением плазматических клеток, персистирующими миоидными клетками и резким увеличением количества B-лимфоцитов с IgM-детерминантами. Эти изменения трактуются как проявление аутоиммунного процесса. В патогенетическом отношении заслуживает внимания тот факт, что между поперечнополосатой мускулатурой и миоидными клетками тимуса (содержащими ацетилхолиновые рецепторы) существует антигенная общность. Параллельное развитие клеточных иммунных реакций против скелетной мус-

кулатуры, повреждение ацетилхолиновых рецепторов и ткани железы свидетельствуют о наличии перекрестно реагирующих антигенов в обоих органах [22]. Предположение о том, что изменения тимусов или индукция интратимического аутоагрессивного клеточного клона являются следствием вирусной инфекции, до сих пор доказать не удалось. Несмотря на впечатляющие успехи в понимании патогенетического механизма миастении, до сих пор не ясно, что обусловливает аутоиммунный процесс. Связь с HLA-B8-маркером указывает по аналогии с другими аутоиммунными заболеваниями на повышенную восприимчивость к болезни и раскрывает лишь частичный аспект сложных процессов.

Включение иммуносупрессивной терапии в план лечебных мероприятий. Максимальный успех в лечении миастении будет достигнут только при рациональном сочетании всех терапевтических средств с учетом клинических проявлений и тяжести заболевания. В фармакотерапии каждого больного используют индивидуально подобранные специфически-симптоматические базисные медикаменты с ингибиторами холинэстераз: Pyridostigmin (калимин), Neostigmin (прозерин), Ambenonii chloridum (оксазил). Необходимо своевременно решить вопрос о показаниях к тимэктомии — метод выбора у молодых пациентов. Уже точно определено, что чем раньше производится операция при появлении первых симптомов заболевания, тем результат бывает лучше. Тимома является абсолютным показанием для хирургического вмешательства. Правда, при опухоли тимуса оно дает не много шансов на ремиссию или клиническое улучшение.

Применяемая с 1971 г. альтернирующая длительная терапия глюкокортикостероидами (преднизолон, дексаметазон) значительно обогатила терапевтический арсенал. Предпочитаемый нами преднизолон можно назначать больным миастенией, у которых развилась резистентность к ингибиторам холинэстераз, если тимэктомия не принесла ощутимых результатов и начинается рецидив. Далее, глюкокортикостероиды назначаются пожилым больным миастенией, при глазных вариантах болезни или в неоперабельных случаях. Относительно быстрый эффект ударных доз преднизолона позволяет предотвратить угрозу для жизни при тяжелом течении заболевания. Так как поначалу нужно считаться с возможностью развития критических ситуаций и со значительным разнообразием симптомов, то в ряде случаев лечение проводится в условиях интенсивного наблюдения за больным. Постепенное повышение утренней дозы преднизолона до 60—120 мг каждые 48 ч должно уменьшить риск обратного эффекта. Приблизительно через 2—4 нед после достижения максимальной дозы можно рассчитывать на лечебный эффект, а конечный результат оценивается еще через 3 мес. После этого можно начать постепенное понижение дозы преднизолона, например, по 5 мг каждые 2 нед. Одновременно при благоприятном действии терапии можно понизить дозу ингибиторов холин-

эстераз. Минимальная, но действенная поддерживающая доза обычно подбирается путем проб и ошибок индивидуально для каждого больного [35]. В общем при использовании глюкокортикостероидов можно рассчитывать на положительный эффект в 50—60% случаев. Несмотря на хорошую переносимость такого лечения, все же нужно считаться с возможностью развития значительных осложнений. В нашей работе наиболее частым препятствием для терапии являлся остеопороз. При отмене глюкокортикостероидов из-за осложнений или при уменьшении их дозы ниже 20—40 мг часто наблюдалось нарастание симптоматики.

Из-за ограниченных возможностей лечения миастении большей частью с неблагоприятным течением и угрожающими жизни кризами оправдано применение с целью подавления иммунитета цитостатиков, если прочие методы неэффективны. С позиций иммуногенеза заболевания H. G. Mertens и F. Balzereit в 1963 г. сделали первую попытку применить эти препараты. К настоящему времени оба автора пронаблюдали за 167 больными миастенией. В недавно появившемся сообщении они сообщают о благоприятных результатах лечения. Несмотря на трудность определения действенности терапии, в большинстве случаев при использовании достаточных дозировок препаратов и постепенном увеличении их доз был отмечен хороший эффект. Достоверно уменьшается число рецидивов и заболевание приобретает более доброкачественное течение, снижается летальность. После начальных попыток применения различных цитостатиков предпочтение впоследствии было отдано азатиоприну как надежному препарату с лучшей переносимостью. Замены одного средства другим не требуется. Во время ремиссии, наступающей под влиянием азатиоприна, как правило, через 3—6 мес после начала лечения, первоначальную дозу ингибиторов холинэстераз можно уменьшить, а иногда даже совсем отменить. Чем позднее с момента развития заболевания было начато лечение, тем дольше не наступает клиническое улучшение. H. G. Mertens (1977) и G. Hertel (1977) на основании собственных исследований рекомендуют по возможности раннее начало терапии. Азатиоприн эффективен при наличии иммунных индикаторов, при неблагоприятных результатах тимэктомии и сопутствующих аутоагрессивных заболеваниях.

Было предпринято несколько попыток лечения посредством дренажа грудного протока и плазмафереза. Удивительно быстрая, но кратковременная ремиссия указывает на элиминацию блокирующих аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам. Эффективность этих методов зависит, по-видимому, от кинетики синтеза антител (периода полураспада). О клиническом применении антилимфоцитарного или антитимоцитарного глобулинов сообщений мало. Примерно в четверти случаев они оказывают благоприятное действие. Плазмаферез, дренаж грудного протока, АЛТ и длительная иммуносупрессивная терапия, по литера-

турным данным, ведут к стабилизации лечебного эффекта [15]. Так как, с одной стороны, это дорогостоящие и очень обременительные для больных методы лечения, а с другой стороны, до сих пор число таких наблюдений невелико, то общие терапевтические рекомендации давать преждевременно.

Для миастении считается рациональной следующая последовательность применения терапевтических средств:

— симптоматическая базисная терапия ингибиторами холинэстераз
— в определенной мере этиотропная терапия (последовательность мероприятий варьирует в зависимости от характера манифестации и течения болезни)
— тимэктомия
— глюкокортикостероиды
— азатиоприн (2—3 мг/кг в день)
— плазмаферез при резистентных к терапии случаях (миастенические кризы или тяжелая хроническая миастения).

Показания к иммуносупрессивной терапии зависят от клинических критериев. Общепризнано, что длительное лечение азатиоприном оправдано при следующих обстоятельствах:

1 — выраженная генерализованная миастения с прогрессирующим или упорным тяжелым течением, резистентная к лечению ингибиторами холинэстераз;
2 — недостаточная эффективность тимэктомии или облучения тимуса;
3 — наличие противопоказаний к тимэктомии, лечению глюкокортикостероидами или АКТГ;
4 — случаи резистентности к глюкокортикостероидам или необратимые осложнения при длительной альтернирующей терапии гормонами.

На рис. 41 представлено влияние различных методов лечения на течение миастении. Тимэктомия (при гистологическом исследовании установлена лимфоэпителиальная тимома) вызвала только незначительное обратное развитие симптоматики. Из-за миастенических кризов больному неоднократно приходилось проводить управляемое дыхание. Под влиянием преднизолона удалось достигнуть определенного улучшения. Однако после уменьшения дозы ниже 100 мг через 2 дня состояние вновь ухудшилось. Только длительное лечение азатиоприном привело к стойкой ремиссии, позволило сократить дозу ингибиторов холинэстераз и отменить преднизолон.

Решаться на иммуносупрессивную терапию, особенно у молодых людей, можно только при убеждении, что заболевание автономно и совершенно не реагирует на обычные методы лечения, что чревато осложнениями. Лечение абсолютно показано у лиц пожилого возраста или при сопутствующих аутоиммунных болезнях [4].

Иммуносупрессивная терапия противопоказана при доброкачественных малосимптомных формах заболевания, хорошо поддающихся лечению общепринятыми методами, или в стадии ремиссии (см. также раздел 3.2).

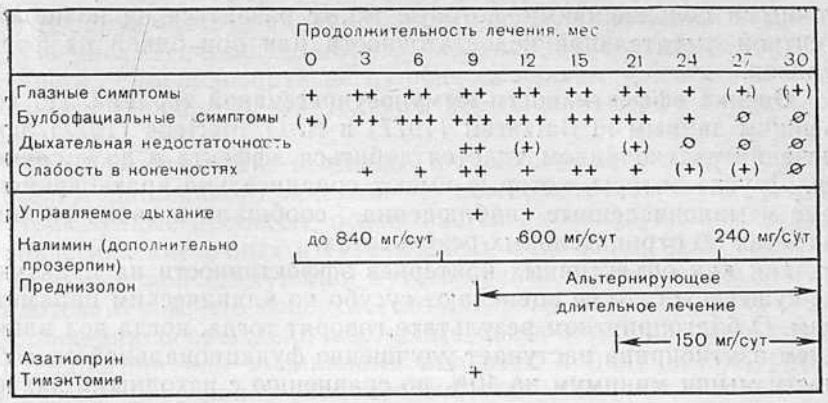


Рис. 41. Течение миастении у 43-летнего больного.

Лечебные рекомендации и динамическое наблюдение. В рамках цитостатической иммуносупрессии применяется азатиоприн в средней суточной дозе 150 мг (2—3 мг/кг), как правило, в течение длительного времени. В исключительных случаях преимущество имеет его сочетание с преднизолоном в поддерживающей суточной дозе 5—15 мг.

Улучшение состояния больного начинается постепенно, большей частью с 3—6-го месяца от начала лечения. В период ремиссии можно уменьшить дозу ингибиторов холинэстераз. В благоприятных случаях достаточно даже монотерапии азатиоприном. После стойкого обратного развития симптоматики под влиянием иммуносупрессивного средства можно осторожно уменьшить его дозу под клиническим контролем. Правда, при снижении дозы препарата, а особенно при его отмене, нередко возникают рецидивы заболевания после латентного периода разной длительности, от 6 нед до 2 лет [30].

В общем лечение рекомендуется начинать только в стационарных условиях. Вопрос о целесообразности применения целенаправленной иммуносупрессивной терапии должен решаться в специализированных центрах, где имеются все возможности для проведения дифференциальной диагностики и постановки правильного диагноза. В процессе амбулаторного динамического наблюдения нужно помнить о том, что назначение и определение минимальных поддерживающих доз при альтернирующей или непрерывной длительной терапии и включение базисного или дополнительного лечения следует согласовывать со специалистом-невропатологом. Для своевременного распознавания возможных побочных действий необходимы регулярные динамические исследования (см. раздел 3.3). Специфический для заболевания сопутствующий эффект, характерный для начальной фазы глюкокортикостероидной терапии, при лечении азатиоприном не наблюдается. Особенно нужно опасаться и строго следить за ле-

гочными осложнениями, которые могут развиться на почве латентной дыхательной недостаточности или при одной из форм кризов.

Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии. По новейшим данным F. Balzareit (1977) и H. G. Mertens (1977), при лечении азатиоприном удается добиться эффекта в 85% случаев. Другие авторы, которые имеют сравнительно кратковременные и малочисленные наблюдения, сообщали в своих ранних работах об отрицательных результатах.

Так как объективных критериев эффективности на практике не существует, то ее оценивают сугубо по клиническим параметрам. О благоприятном результате говорят тогда, когда под влиянием азатиоприна наступает улучшение функциональной способности мышц минимум на 40% по сравнению с исходными значениями, которое удерживается в течение года [4]. Достоверное понижение смертности и подверженности кризам, по литературным данным [4, 30], является существенным критерием успешности терапии.

Если даже эффективность азатиоприна при миастении в настоящее время еще окончательно не доказана, все же этот метод расширяет возможности лечения определенной группы больных.

10.3. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный склероз представляет собой воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, этиопатогенез которого до сих пор объясняется по-разному

По современным научным представлениям, в его этиологии играет роль сочетание экзогенных, вирусных, аутоиммунных, а также генетических факторов [31, 32].

Рассеянный склероз является одной из наиболее распространенных патологий в умеренном поясе. Севернее 46-й широты в Европе заболеваемость составляет 30—60 человек на 100 000 жителей. Наиболее подвержены заболеванию люди в возрасте 30—40 лет. Женщины болеют чаще, чем мужчины, в соотношении 3 : 2.

Клиническая картина характеризуется многоочаговой и вариабельной симптоматикой поражения черепно-мозговых, двигательных, мозжечковых, чувствительных нервов и вегетативной нервной системы. Типично рецидивирующее течение, однако наблюдается первично- и вторично-хроническое прогрессирующее течение.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются рассеянные очаги демиелинизации (бляшки), преимущественно вблизи вен. В острой стадии развиваются перивенозные лимфоплазмоцитарные инфильтраты. Иммуноглобулины класса G мо-

гут обнаруживаться на периферии бляшек, в отростках астроцитов и плазматических клетках. Характерной локализацией первичного демиелинизирующего процесса являются белое вещество больших полушарий, зрительные нервы, мозжечок и спинной мозг.

Иммунологические аспекты. Предположение о том, что в патогенезе рассеянного склероза существенное значение имеют аутоиммунные процессы, основывается на обнаружении органотипических клеточных и гуморальных феноменов. Для объяснения экзогенной стимуляции аутоиммунных процессов выдвинута гипотеза о том, что поверхностно-активные вирусы в фазе своей репликации повреждают составные части мембран клеток олигодендроглии или миелиновых оболочек и индуцируют, таким образом, образование липопротеиновых комплексов с высокой иммуногенной потенцией [8]. Прорыв барьерной функции гематоэнцефалической системы, на что указывают ряд исследователей, обусловливает экстраневральную сенсибилизацию и развитие аутоагрессивных реакций.

В плане концепции о вялотекущих заболеваниях ЦНС с многолетним латентным периодом, подтверждаемой многими фактами, обсуждается связь пускового (триггер) механизма с персистирующей вирусной инфекцией.

Неоднократно сообщалось о достоверном повышении титра противокоревых антител в сыворотке и его понижении в спинномозговой жидкости. Специфические для кори сывороточные IgM и обнаруживаемые в спинномозговой жидкости почти 90% больных рассеянным склерозом олигоклональные иммуноглобулины (феномен гипериммунизации) интерпретируются как доказательство хронической вирусной инфекции [13]. Кроме того, вероятно, возникает патологическая клеточная иммунная реакция против парамиксовирусов. Имеют ли эти данные самостоятельное этиологическое значение, или речь идет о неспецифических сопутствующих реакциях, пока еще не решено.

Ряд авторов придают большое значение в развитии заболевания генетическим детерминантам. О повышенном риске развития заболевания свидетельствует более частое обнаружение определенных тканевых антигенов. Так маркеры HLA-A 3 и -B 7 особенно лимфоцитарный антиген D 2 (LD-7a) достоверно чаще выявляются у больных рассеянным склерозом, чем у остального населения [2]. Недавно удалось установить более тесную корреляцию заболевания с аллоантигеном B-клеток Ag7a (92—95% по сравнению с 35% в контрольной группе) [51].

Генетически детерминированные нарушения метаболизма полиненасыщенных жирных кислот проявляются по-разному. Пониженное содержание линолевой кислоты в сыворотке, в фосфолипидах эритроцитов, тромбоцитов и лимфоцитов может иметь значение в плане изменения клеточной иммунорегуляции [8]. Далее, дискутируется вопрос о влиянии сниженного содержания жирных кислот на синтез простагландинов, что обуслов-

ливает неполноценную иммуноингибицию. В какой степени эти аномалии обмена веществ могут быть предрасполагающими к заболеванию или поддерживающими его факторами, пока не известно.

Центральное место в иммунологических исследованиях рассеянного склероза в настоящее время занимает изучение клеточных реакций. Так как получены точно репродуцируемые результаты клеточной сенсибилизации, то данному патогенетическому механизму приписывается основная роль. O. Berg и B. Källen в 1965 г. обнаружили непостоянные глио- и миелинотоксические реакции лимфоцитов в культурах тканей. Однако единой интерпретации результатов тестов трансформации лимфоцитов и ингибиции миграции макрофагов и лейкоцитов в присутствии основного протеина миелина в качестве антигена, несмотря на сообщения о корреляции частоты находок с активностью процесса, не существует. Положительные результаты неспецифичны и могут наблюдаться не только при рассеянном склерозе, но и при других неврологических заболеваниях. По существу здесь может идти речь о вторичных иммунных реакциях вследствие паренхиматозных нарушений ЦНС. На основании опытов in vitro с освобождением изотопов из клеток-мишеней E. Frick (1976) сообщает убедительные данные о лимфоцитарных реакциях и цитотоксических антителах. В процессе интенсивного изучения этиологии рассеянного склероза удалось разработать методы, с помощью которых определяются клеточная сенсибилизация и связанные с нею иммунные феномены. Разработанный E. J. Field и сотр. (1977) электрофоретический тест миграции макрофагов с использованием линолевой кислоты рассматривается как чувствительный метод изучения клеточных иммунных реакций in vitro, обусловленных лимфокинами. Путем применения в качестве индикаторных клеток бараньих эритроцитов, обработанных таннином, вместо макрофагов удалось упростить метод и исключить неспецифический антигенный эффект. E. J. Field и сотр. (1977) сообщили о типичном для болезни и точно репродуцируемом показателе депрессии линолевой кислоты почти у 90% больных. На больших сериях исследований удалось выявить аномалию почти у 45% родственников больных, преимущественно женщин, которая заключалась в уменьшении содержания линолевой кислоты. У 46% из них были другие неврологические заболевания [12]. Так как реакция типа «рассеянного склероза» наблюдалась и у детей некоторых больных, то можно прийти к заключению, что генетически обусловленные нарушения обмена ненасыщенных жирных кислот являются семейным предрасполагающим фактором болезни.

Гуморальные иммунные феномены, неоднократно расцениваемые как эпифеномены с индикаторной функцией, например зависящая от комплемента глио- и миелинотоксическая активность сыворотки и спинномозговой жидкости, не являются абсолютно специфическими для болезни. Во время обострений повы-

шается титр антимиелиновых антител в сыворотке. Однако это наблюдается и при амиотрофическом боковом склерозе и синдроме Гийена — Барре.

Особый интерес представляют антитела в сыворотке больных рассеянным склерозом, которые обладают свойством вызывать в культурах тканей обратимое торможение биоэлектрических процессов. P. R. Carnegie и N. R. Sims (1977) считают, что этот циркулирующий фактор блокирует рецепторы серотонина в клетках олигодендроглии. Этим можно объяснить изменчивые и пароксизмальные симптомы рассеянного склероза, в основе которых нет адекватного патологоанатомического субстрата.

Так как в экспериментах на животных базисный (энцефалитогенный) миелиновый протеин (структурный элемент миелиновых оболочек) или его видоспецифический иммуногенный пептид при одновременном введении с адъювантом Фрейнда вызывают аллергический энцефаломиелит, то этот белок мозга интенсивно исследуется как антиген, возможно, провоцирующий рассеянный склероз. Однако полученные до настоящего времени данные противоречивы.

Большое практическое значение при рассеянном склерозе имеют изменения спинномозговой жидкости (СМЖ). Здесь идет речь об иммунореактивных признаках, которые хотя и неспецифичны, но при применении инструментальных методов исследования позволяют определить типичный для болезни синдром блокады СМЖ. В ряде случаев удается выявить умеренный плеоцитоз, который редко превышает величины 25—30 клеток в 1 мм^3.

В цитограмме находят иммунокомпетентные лимфоплазмоцитарные элементы. Общим феноменом хронических иммунных реакций считается увеличение содержания гамма-глобулинов в 70—80% случаев и IgG при незначительном повышении уровня общего белка. Более ценными диагностическими находками являются олигоклональные иммуноглобулиновые фракции, высокое соотношение $\varkappa/\lambda$ и патологическая цитокинетическая активность макрофагов (slowing-factor-assay) [32].

Показания к иммуносупрессивной терапии. Глюкокортикостероиды и АКТГ не оказывают влияния на остроту криза и прогноз заболевания. Тем не менее под воздействием кратковременной глюкокортикостероидной терапии высокими дозами уменьшаются интенсивность и длительность обострения заболевания. Разочарование в результатах применения этих препаратов побудило исследователей апробировать цитостатические средства в надежде, что они более эффективно повлияют на иммунопатологические процессы и тем самым на патомеханизм демиелинизации. Имеющиеся сведения о результатах их применения разноречивы. Одни авторы сообщают о благоприятном воздействии цитостатических препаратов на течение болезни, а другие, напротив, не отметили положительного эффекта. Опасения, что медикаментозная иммуносупрессия вызовет усиление де-

фектного иммунного ответа или активацию персистирующих вирусных структур и таким образом клиническое ухудшение, в настоящее время не подтверждаются.

Наибольший клинический опыт получен в отношении азатиоприна и циклофосфана. На основании хорошо документированного длительного исследования E. Frick (1976, 1977) показал, что на течение болезни благоприятное влияние оказывает азатиоприн. Средняя частота кризов за год достоверно сократилась у 58 больных с 0,42 до 0,12. После отмены препарата частота рецидивов снова возросла, но в течение года была все-таки ниже, чем до терапии. У трети больных, страдающих хронически-прогрессирующими формами (всего 21 случай), дальнейшего ухудшения не наблюдалось. Подобные результаты получили группы J. Oger (1974) и G. Aimard (1978), а D. Silberberg и сотр. (1973) и Swinburn и сотр. (1973), напротив, сообщали о неэффективности азатиоприна.

V. Wieczorek и сотр. (1971) усматривали в комбинированном применении циклофосфана и преднизона (лечебный цикл в течение нескольких недель) многообещающую возможность влиять на острые, кризовые формы рассеянного склероза. В недавно появившемся сообщении R. E. Gonsette и сотр. (1977) это предположение подтвердилось в отношении цитостатиков. После наблюдения в течение 2—4 лет авторы пришли к заключению, что у 62% (68 из 110) больных рассеянным склерозом с рецидивирующим течением после непродолжительной терапии наступили стабилизация или улучшение. O. R. Hommes и сотр. (1975) при лечении ударными дозами циклофосфана 54 больных с хронически-прогрессирующим течением процесса наблюдали преимущественно положительный эффект на протяжении 1—2 лет. В противоположность этому W. Cendrowski (1973) при кризовом, а D. A. Drachman и сотр. (1975) при остром течении не отметили действенности этого вида терапии.

Прервать автономный процесс аутоиммунизации при помощи «максимальной» иммуносупрессии (АЛГ и/или дренаж грудного протока, азатиоприн, преднизон) до сих пор не удалось [14]. По опубликованным данным, в результате модифицированного различным образом лечения довольно стойкие в части случаев ремиссии наблюдаются у 50% больных с кризовым течением и примерно в 30% случаев хронически-прогрессирующих форм рассеянного склероза [24, 28, 41, 49]. Принимая во внимание относительно небольшое число наблюдений и то, что комплексные методы иммуносупрессивной терапии обременительны для больных, никаких практических рекомендаций дать нельзя.

При рассеянном склерозе, который не ведет к быстрой гибели больных, необходимо особенно критически обдумывать показания к иммуносупрессивной терапии. В общем ее следует применять только при прогностически неблагоприятном течении болезни с тенденцией к развитию тяжелой неврологической симп-

томатики, когда больные начинают нуждаться в постороннем уходе.

При решении вопроса о целесообразности использования цитостатических медикаментов решающим фактором является выраженное прогрессирование рассеянного склероза: рецидивирующие кризовые формы течения заболевания с короткими периодами неполных ремиссий с угрозой перехода во вторичную хронически-прогрессирующую стадию, а также постепенно нарастающая симптоматика.

До назначения иммуносупрессивных средств рекомендуется наблюдение в течение 1—2 лет для выяснения динамики процесса. За этот период времени можно одновременно провести дифференциальную диагностику.

Хотя прогноз в отношении эффективности лечения сделать невозможно, все-таки лучшие шансы на успех имеет иммуносупрессивная терапия у молодых людей при небольшой продолжительности болезни с приступообразным ее течением и выраженных иммунореактивных изменениях в спинномозговой жидкости [19, 21, 23]. Если заболевание длится более 10 лет, то терапия, как правило, оказывается неэффективной. При рассеянном склерозе ее следует начинать с учетом соответствующих критериев как можно раньше, поскольку в стадии необратимой демиелинизации терапевтической репарации уже не наступает.

Противопоказания к иммуносупрессивной терапии — см. раздел 3.2. Кроме того, ее не проводят при доброкачественных формах течения в начальной и в терминальной стадиях болезни. Если анамнез, клинические и дополнительные методы исследования, а также динамическое наблюдение за больным не позволяют с уверенностью поставить диагноз рассеянного склероза, ни в коем случае не следует назначать цитостатических препаратов. Нам кажется такое замечание уместным, т. к. многообразная изменчивая клиническая картина и отсутствие специфических симптомов очень часто ведут к ошибкам.

Лечебные рекомендации и динамическое наблюдение. В отличие от широко распространенной глюкокортикостероидной терапии цитостатические препараты еще не стали рутинным методом лечения рассеянного склероза. По нашему мнению, скептическое отношение к ним будет существовать до тех пор, пока не появятся абсолютные доказательства их эффективности.

С учетом упомянутых предостережений при рассеянном склерозе можно применять азатиоприн и циклофосфан.

Азатиоприн вначале обычно назначают в суточной дозе 100—150 мг. Длительность лечения в среднем составляет 2 года. После этого делается перерыв до 12 мес. Если под влиянием азатиоприна наступает ремиссия, то в последующем рекомендуется продолжение терапии.

Циклофосфан мы применяем в суточной дозе (100—) 200—

300 мг внутрь или внутривенно в течение нескольких недель до достижения общей дозы 3—9 г. R. E. Gonsette и сотр. (1977) используют более высокие однократные дозировки и указывают на благоприятный эффект повторного курса терапии спустя 2 года.

Вопрос о том, какой из этих препаратов имеет большее преимущество, остается открытым. Равным образом пока не выяснено, что эффективнее влияет на течение заболевания, кратковременное лечение циклофосфаном или последующее применение азатиоприна в нарастающих дозах. Однако мнения всех сходятся в том, что в периоды острых кризов необходима комбинированная терапия, включая глюкокортикостероиды (вначале ежедневно по 1 мг/кг преднизолона или другого стероида в эквивалентной дозировке), в течение нескольких недель. Однако от длительного использования глюкокортикостероидов следует воздерживаться!

Начальная массивная глюкокортикостероидная терапия показана при особых формах рассеянного склероза: нейромиелите зрительного нерва (Devic) или остром диссеминированном энцефаломиелите, т. к. она может привести к быстрому обратному развитию угрожающей жизни симптоматики.

Предпосылками для иммуносупрессивной терапии при рассеянном склерозе служат достаточный опыт, а также возможность проведения динамического наблюдения (см. раздел 3.3). При контрольном исследовании следует иметь в виду часто развивающуюся инфекцию мочевых путей, обусловленную нарушением функции мочевого пузыря.

Лечение следует начинать в клинике!

Для **определения эффективности иммуносупрессивной терапии** ввиду отсутствия объективных параметров, характеризующих стадии процесса, нужно использовать эмпирические клинические критерии.

Заключение об эффективности медикамента при рассеянном склерозе можно сделать только на основании длительного наблюдения за большой группой больных [26].

Существующие в настоящее время мнения о цитотоксических средствах различны. В ряде литературных сообщений циклофосфан и азатиоприн оцениваются положительно: достоверное сокращение числа обострений, задержка прогрессирования заболевания почти у 30—50% больных с хронически-прогрессирующей формой патологии. После отмены того и другого медикамента отмечается пролонгированный эффект продолжительностью до 2 лет. Азатиоприн не влияет на острые приступы заболевания, т. к. латентный период его действия достигает нескольких недель.

Для того чтобы сделать окончательное заключение о значении иммуносупрессивной терапии при рассеянном склерозе, нужны дальнейшие тщательно контролируемые исследования.

10.4. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРИТ (СИНДРОМ ГИЙЕНА — БАРРЕ)

Идиопатический полирадикулоневрит — это воспалительное заболевание периферической нервной системы, которое протекает с первичной сегментарной демиелинизацией.

Выяснить его этиопатогенез до сих пор не удалось. Иммунологические, гистологические и экспериментальные исследования показывают, что в развитии клинической картины заболевания принимают участие процессы аутосенсибилизации. Часто неврологическим проявлениям предшествуют вирусные, иногда бактериальные инфекции или другие события.

Остро или подостро развивающаяся клиническая картина характеризуется симметричными вялыми парезами, парестезиями и выпадениями чувствительности; в 6% случаев наблюдается хронически-рецидивирующее течение. Степень тяжести и течение идиопатического полирадикулоневрита бывают различными. Так, вначале могут развиваться дистальные параличи (Ландри), которые ведут к дыхательной недостаточности. Очень часто при таком драматическом течении заболевания в процесс вовлекаются черепно-мозговые нервы, и происходят нарушения регуляции вегетативной нервной системы. Для полирадикулоневрита характерно резкое увеличение белка в спинномозговой жидкости при нормальном или слегка увеличенном количестве клеточных элементов (белково-клеточная диссоциация).

При гистологическом исследовании в периферических нервах, спинальных ганглиях и корешках нервов находят множественные периваскулярные круглоклеточные инфильтраты. К ярким патологоанатомическим признакам относится первично-сегментарная демиелинизация. При электронной микроскопии в области очаговых деструкций миелина обнаруживаются трансформированные лимфоциты, проникшие через базальную мембрану, и активированные макрофаги.

Иммунологические аспекты. Предположение о том, что в возникновении болезненного процесса играют роль клеточные и гуморальные иммунные механизмы, основывается на ряде признаков. У 25—75% больных при помощи тестов трансформации лимфоцитов, ингибиции миграции макрофагов и цитотоксического теста удается выявить клеточную сенсибилизацию, которая в ряде случаев коррелирует со степенью активности заболевания [3]. Ответственный за это антиген еще не идентифицирован. По некоторым литературным данным, повышение показателей тестов трансформации лимфоцитов и ингибиции миграции макрофагов вызывал базисный (невритогенный) миелиновый протеин Р 2. Часто в острой фазе заболевания обнаруживают антитела, которые обладают миелинотоксическими свойствами в культурах нервной ткани. Правда, непосредственное значение гуморальных факторов в патогенезе оспаривается. По-видимому, существенную роль играют нарушения нервно-гуморального

барьера и вместе с тем периферической нервной системы. Имеющиеся нейроиммунологические данные нельзя трактовать однозначно из-за больших пробелов в знаниях по этому вопросу. Неизвестны также причины аутосенсибилизации, что клинически проявляется хронически-рецидивирующим течением. Кроме того, мы не знаем, происходит ли вначале освобождение секвестрированного антигена, или первичный патогенный фактор (преимущественно вирусы) вызывает перекрестную сенсибилизацию или альтерацию антигена.

Определение показаний к иммуносупрессивной терапии. Иммуносупрессивные препараты из группы цитостатиков до сих пор используются крайне редко. Литературные сообщения о единичных случаях применения циклофосфана и азатиоприна при монофазном течении заболевания не позволяют сделать определенного заключения об их терапевтической эффективности. В общем цитостатическое лечение идиопатического полирадикулоневрита рекомендуется только при хронически-рецидивирующих или так называемых стероидозависимых формах. По последним данным, при длительном лечении циклофосфаном или азатиоприном можно добиться полноценной клинической ремиссии [36, 37, 40, 42, 52]. Кроме того, тяжелое течение заболевания, осложнения или непереносимость длительной глюкокортикостероидной терапии оправдывают применение этих препаратов. Циклофосфан или азатиоприн следует назначать на протяжении нескольких месяцев в суточной дозировке 1—2 мг/кг. При появлении признаков клинического улучшения (обратное развитие неврологической симптоматики) показано осторожное уменьшение дозы, а при отсутствии рецидивов цитостатическое лечение вообще прекращается.

В отношении ценности глюкокортикостероидной терапии мнения разноречивы. Так, результаты одного недавно опубликованного исследования с применением двойного слепого метода свидетельствуют о пользе гормональной терапии, т. к. длительность заболевания при ней достоверно уменьшилась [46]. Однако в большинстве случаев авторам не удалось отметить ее определенного влияния на степень тяжести болезни. В то же время несомненно, что методы современного интенсивного лечения ведут к существенному понижению летальности (с 20 до 2—6%).

По нашему мнению, попытки применения глюкокортикостероидов оправданы, если тщательно учитываются противопоказания и риск этого вида терапии. Преднизолон применяется вначале в суточной дозе 1 мг/кг. Действие его проявляется через 1—2 нед. Случаи развития глюкокортикоидной зависимости редки.

В заключение следует подчеркнуть, что на основании небольшого опыта нельзя сделать окончательного вывода об эффективности иммуносупрессивной терапии при хронически-рецидивирующих или глюкокортикоидозависимых формах идиопатического полирадикулоневрита.

Дополнение

По современным представлениям, миастения относится к числу аутоиммунных заболеваний. С этой точки зрения иммуносупрессивная терапия представляет собой научно обоснованный метод лечения. То же самое относится и к плазмаферезу, который применяется в дополнение к терапии иммуносупрессантами в нарастающих дозах при резистентных миастенических кризах и других тяжелых проявлениях заболевания. Достигаемый относительно быстро в 65—90% случаев успех коррелирует с понижением титра специфических для болезни антител.

В последние годы этот принцип лечения был апробирован и при идиопатическом полирадикулоневрите. Результаты его лечения показали, что в большинстве случаев немедленно появляются признаки ремиссии, если плазмаферез применяется в острой фазе заболевания.

Список литературы

1. *Aimard G., Confavreux C., Trouillas P., Devic M.* L'Azathioprine deus le traitment de la sclérose en plaques. — Rev. neurol., 1978, 134, 215.
2. *Alter M.* Clues to the cause based upon the epidemiology of multiple sclerosis. — In: Field E. J. (Ed.) Multiple Sclerosis. MTP Press, Lancaster, 1977.
3. *Arnason B. G. W.* Inflammatory polyradiculoneuropathies. — In: Dyck P. J., Thomas P. K., Lambert E. M. (Ed.) Peripheral neuropathy. W. B. Saunders, Philadelphia-London-Toronto, 1975.
4. *Balzereit F.* Erfahrungen mit der Azathioprintherapie. — In: Hertel G., Mertens H. G., Ricker K., Schimrigk K. (Hrsg.) Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskaläre Synapse. Thieme, Stuttgart, 1977.
5. *Berg O., Källen B.* An «in vitro» gliotoxic effect of serum from animals with experimental «allergic» encephalomyelitis. — Acta path. microbiol. scand., 1962, 54, 425.
6. *Carnegie P. R., Sims N. R.* Proteins and enzymes of myelin. — In: Field E. J. (Ed.): Multiple sclerosis. MTP Press, Lancaster, 1977.
7. *Cendrowski W.* Combined therapeutic trial in multiple sclerosis: hydrocortisone hemisuccinate with cyclophosphamide or cytosine arabinoside. — Acta neurol. belg., 1973, 73, 209.
8. *Davison A. N., Cuzner M. L.* Immunochemistry and biochemistry of myelin. — Brit. med. Bull., 1977, 33, 60.
9. *Drachman D. A., Paterson P. Y., Schmidt R. T., Spehlmann R. F.* Cyclophosphamide in exacerbations of multiple sclerosis. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1975, 38, 592.
10. *Engel A. G., Lambert E. H., Howard F. M.* Immune complexes (IgG and C3) at the motor and plate in myasthenia gravis: Ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiological correlations. — Mayo Clin. Proc., 1977, 52, 267.
11. *Fambrough D., Drachman D. B., Satyamurti S.* Neuromuscular junction in myasthenia gravis: Decreased acetylcholine receptors. — Science, 1973, 182, 293.
12. *Field E. J., Meyer-Rienecker H. J., Shenton B. K. et al.* Anomalous lymphocyte-antigen areaction in relatives of multiple sclerosis patients. — J. Neurol., 1977, 216, 135.
13. *Fraser K. B.* Multiple sclerosis: A virus disease? — Brit. med. Bull., 1977, 33, 34.
14. *Frick E.* Zur immunsuppressiven Behandlung der Multiplen Sklerose. — Nervenarzt, 1976, 47, 424.

15. *Frick E.* Ductus-thoracicus-Drainage und ALG. — In: Hertel G., Mertens H. G., Ricker K., Schimrigk K. (Hrsg.) Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Thieme, Stuttgart, 1977.
16. *Frick E.* Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. — In: Delmotte P., Hommes G. R., Gonsette R. (Ed.) Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. — Europ. Press, Gent, 1977.
17. *Frick E.* Antibody-dependent lymphocyte cytotoxicity for basic protein of myelin in multiple sclerosis. — Exc. Med., Int. Congr. Ser. No. 427 (11th World Congr. of Neurolog., Amsterdam 1977).
18. *Goldstein G., Schlesinger D. H.* Thymopoetin and myasthenia gravis: Neostigmine-responsive neuromuscular block produced in mice by a synthetic peptide fragment of thymopoietin. — Lancet, 1975, II, 256.
19. *Gonsette R. E., Demnty L., Delmotte P.* Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in multiple sclerosis. — J. Neurol., 1977, 214, 173.
20. *Hertel G., Ricker K.* Kriterien des Therapie-Erfolges. — Hertel G., Mertens H. G., Ricker K., Schimrigk K. (Hrsg.) Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Thieme, Stuttgart, 1977.
21. *Hommes O. R., Lamers K. J. B., Prick J. J. G.* Immunosuppression in 54 patients with chronic progressive multiple sclerosis. — Clin. Neurol. Neurosurg., 1975, 78, 59.
22. *Kalden J. R.* Immunopathogenetische Mechanismen. — In: Hertel G., Mertens H. G., Ricker K., Schimrigk K. (Hrsg.) Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Thieme, Stuttgart, 1977.
23. *Lamers K. J. B., Hommes O. R.* The effect of intensive immunosuppressive treatment on the cerebrospinal fluid IgG levels in multiple sclerosis. — Exc. Med., Int. Congr. Ser. No 427 (11th World Congr. of Neurol., Amsterdam, 1977).
24. *Lance E. M., Kremer M.. Abbosh J. et al.* Intensive immunosuppression in patients with disseminated sclerosis. I. Clinical response. — Clin. exp. Immunol., 1975, 21, 1.
25. *Lefvert A. K., Bergström K., Matell G. et al.* Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: Clinical usefulness and pathogenetic implications. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1978, 41, 394.
26. *Lhermitte F., Marteau R., Gazengel J. et al.* The frequency of relapse in multiple sclerosis. — Z. Neurol., 1973, 205, 47.
27. *Lindstrom J. M., Lambert E. H.* Content of acetylcholine receptor and antibodies bound to receptor in myasthenia gravis, experimental autoimmune myasthenia gravis, and Eaton-Lambert syndrome. — Neurology (Minneap.), 1978, 28, 130.
28. *Marteau R., Lhermitte F., Saxce D. De.* Treatment of multiple sclerosis using antilymphocytic serum. — Exc. Med., Int. Congr. Ser. No 427 (11th World Congr. of Neurol., Amsterdam, 1977).
29. *Matthews W. B., Howell D. A., Hughes R. C.* Relapsing corticosteroid-dependent polyneuritis. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1970, 33, 330.
30. *Mertens H. G., Hertel G.* Langzeittherapie mit Zytostatika. — In: Hertel G., Mertens H. G., Ricker K., Schimrigk K. (Hrsg.) Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Thieme, Stuttgart, 1977.
31. *Meyer-Rienecker H., Hitzschke B.* Ätiopathogenetische Probleme der Multiplen Sklerose. — Nervenarzt, 1974, 45, 133.
32. *Meyer-Rienecker H.* Zur Einteilung neuroimmunologischer Erkrankungen. — Nervenarzt, 1976, 47, 429.
33. *Meyer-Rienecker H.* Liquordiagnostik bei der Multiplen Sklerose. — Psychiat. Neurol. med. Psychol., 1976, 28, 641.
34. *Oger J., Sabouraud O., Chatel M., Memault F.* Considerations sur une experiénce de traitement à visée immuno-suppressive dans la sclérose en plaques. A propos de 47 malades traités pendant ans 1/2 á 7 ans. — Inserm, 1974, 4, 273.
35. *Oosterhuis H. J. G. H.* Erfahrungen mit Glukokortikoiden. — In: Hertel G., Mertens H. G., Ricker K., Schimrigk K. (Hrsg.) Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Thieme, Stuttgart, 1977.
36. *O'Sullivan D. J., Penny R., Ziegler J. et al.* Cyclophosphamide in the treat-

ment of neuromuscular diseasse. — In: Kakulas B. A. (Hrsg.) Clinical studies in myology. Part 2. Excerpta Medica, American Elsevier, Amsterdam — New York, 1973.
37. *Palmer K. N. V.* Polyradiculoneuropathy treated with cytostatic drugs. — Lancet, 1966, 265, 40.
38. *Pelughaupt K. W., Stewart U.* Das Antigen der Skelettmuskelantikorper. — In: Hertel G., Mertens H. G., Ricker K., Schimrigk K. (Hrsg.) Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Thieme, Stuttgart, 1977.
39. *Piskanen R.* Genetic assoziations between myasthenia gravis and the HL-A system. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1976, 39, 23.
40. *Prineas J. W., McLeod J. G.* Chronic relapsing polyneuritis. — J. Neurol. Sci., 1976, 27, 427.
41. *Ring J., Lob G., Angstwurm H. et al.* Intensive immunosuppression in the treatment of multiple sclerosis. — Lancet, 1974, II, 7889.
42. *Rosen A. D., Vastola E. F.* Clinical effects of cyclophosphamide in Giullain-Barre polyneuritis. — J. Neurol. Sci., 1976, 30, 179.
43. *Russell D. S.* Histological changes in the striped muscles in myasthenia gravis. — J. Path. Bact., 1953, 65, 279.
44. *Silberberg D., Lisak R., Zweiman B.* Multiple sclerosis unaffected by azathioprine in pilot study. — Arch. Neurol., 1973, 28, 210.
45. *Simpson J. A.* Myasthenia gravis: A new hypothesis. — Scot. med. J., 1960, 5, 419.
46. *Swick H. M., McQuillen M. P.* The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis. — Neurology (Minneap.), 1976, 26, 205.
47. *Swinburn W. R., Liversedge L. A.* Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. — J. Neurol., 1973, 36, 124.
48. *Toyka K. V., Birnberger K. L., Anzil A. P. et al.* Myasthenia gravis: Further electrophysiological and ultrastructural analysis of transmission failure in the mouse passive transfer model. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1978, 41, 746.
49. *Walker J. E., Hoehn M. M., Kashiwagi N.* A trial of antilymphocyte globulin in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. — J. Neurol. Sci., 1976, 29, 303.
50. *Wieczorek V., Lehnert W., Brodkorb W.* Erfahrungen mit der immunosuppressiven Behandlung der Multiplen Sklerose. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1971, 26, 1791.
51. *Winchester R. J., Ebers G., Fu S. M. et al.* B-cell alloantigen Ag7a in multiple sclerosis. — Lancet, 1975, II, 814.
52. *Yull G. M., Swinburn W. R., Liversedge L. A.* Treatment of polyneuropathy with azathioprine. — Lancet, 1970, II, 854.
53. *Zschenderlein R., Nickel B.* Zur Syntropie der Myasthenia gravis und innerer Krankheiten. — Kongressbericht der Ges. Psychiat. Neurol. DDR, Karl-Marx-Stadt, 1977.

11. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

11.1. ВВЕДЕНИЕ

Клиническими признаками аутоиммунных кожных заболеваний являются следующие:

— типичные изменения кожи (эритема с перестройкой всех трех зон, пузырчатка обыкновенная)
— опухание суставов
— лихорадка неясного генеза
— склонность к рецидивам
— прогрессирование процесса
— преимущественное поражение лиц женского пола
— анамнестические указания на роль генетических факторов
— эффективность иммуносупрессивных препаратов
— лимфо-плазмоклеточные инфильтраты.

R. Apostoloff и N. Sönnichsen (1977) для **диагностики** аутоиммунных заболеваний предлагают следующие методики:

— общепринятые параклинические исследования для выявления иммунологических нарушений в клинике заболевания (СОЭ, число лейкоцитов, гемоглобин, число тромбоцитов, лейкоцитарная формула, классические серологические исследования на сифилис, электрофорез белков сыворотки на бумаге, креатининфосфокиназа)
— при клинических и параклинических признаках аутоагрессии дополнительно проводятся специальные иммунологические методы исследования (определение ревматоидных и антинуклеарных факторов, антител к ДНК, анти-ДНК-азы В; антистрептолизина)
— в некоторых случаях показаны дополнительные иммунологические методы исследования для более точной дифференциальной диагностики (выявление антимитохондриальных антител, антител к экстрагируемому ядерному антигену, антител к урациловой основе РНК и к сарколемме; определение комплемента и антигенов тканевой гистосовместимости).

Общие основные положения иммуносупрессии в дерматологии. Ранняя диагностика и терапия в ранней фазе заболевания. Применять адекватные иммуносупрессивные медикаменты, большей частью глюкокортикостероиды, антиметаболиты и алкилирующие соединения в достаточной дозировке. Комбинировать медикаменты с целью снижения дозы глюкокортикостероидов. При более легких формах заболевания можно проводить поддерживающую терапию, особенно глюкокортикостероидами двухдневными циклами.

Альтернирующая глюкокортикостероидная терапия имеет следующие преимущества:
— лучшая адаптация организма к уровню кортизола плазмы (уровень кортизола проверять перед каждым длительным курсом кортикостероидной терапии)
— меньшая выраженность побочного действия
— незначительное влияние на систему кора надпочечников — гипофиз — гипоталамус.

11.2. ПОКАЗАНИЯ К ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

В дерматологии показания к этому виду лечения ограничены следующими заболеваниями:
— аутоиммунные болезни (острая и подострая формы СКВ, хронические формы красной волчанки, полиморфный синдром при прогрессивной склеродермии, дерматомиозит, синдром Шегрена, узелковый периартериит, аллергический субсепсис Висслера)
— пузырчатка обыкновенная и ее различные подгруппы (парапемфигус; отграничение этой формы от смешанных буллезных дерматозов)
— заболевания с известными иммунными феноменами, тяжелым клиническим течением: пиодермия гангренозная, синдром Лефгрена, болезнь Лайелла (лекарственная экзантема реактивной группы IV по Gell и Coombs), псориаз артропатический).

11.3. КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

11.3.1. Острая висцеральная (системная) красная волчанка

Показания и противопоказания к иммуносупрессивной терапии, а также ее проведение при СКВ рассмотрены в разделе 5.4.

Клиника. Острая СКВ начинается внезапно, часто после солнечного облучения, во время беременности и т. д. с тяжелого недомогания, высокой температуры, иногда болей в области сердца. У больных отмечаются тахикардия, полисерозит, лейко- и тромбоцитопения. Часто в патологический процесс вовлекаются суставы и почки. Кожные изменения наблюдаются преимущественно в виде эритемы на лице.

Важными параклиническими данными являются:
— резко повышенная СОЭ (признак не специфический, но указывает на активность процесса)
— значительное уменьшение количества Т-клеток (до 10% в пробе с розеткой)
— антитела к ДНК (свыше 60% связывания)
— лейко- и тромбоцитопения.

Прочие данные:

— диспротеинемия
— положительная проба Кумбса (редко)
— ложноположительные серологические реакции на сифилис
— положительная реакция на антинуклеарный фактор
— положительная проба на ревматоидный фактор
— наличие холодовых агглютининов
— дефекты комплемента С1 и С2.

В патологический процесс может вовлекаться ряд внутренних органов: сердце (абактериальный эндокардит, перикардит), почки (иммунокомплексный нефрит, феномен проволочной петли), легкие (полисерозит, интерстициальная пневмония), желудочно-кишечный тракт (фибринозная дегенерация подслизистого слоя), печень (дегенерация субэндотелия сосудов, некрозы паренхимы). Кроме того, могут поражаться центральная нервная система, глазное дно и суставы (прежде всего лучезапястные), а также мышцы.

Лечение. Немедленно назначить преднизолон в начальной дозе 2—3 мг/кг, окончательная дозировка зависит от тяжести заболевания. В острой фазе болезни нельзя отказываться от глюкокортикостероидов! Препараты вводить внутривенно. Для того чтобы свести к минимуму побочные действия глюкокортикостероидной терапии, гормоны комбинируют с азатиоприном (по 2—2,5 мг/кг ежедневно). В последующем во время стационарного лечения в течение нескольких месяцев дозы медикаментов снижают под контролем за параклиническими и иммунологическими показателями.

При динамическом наблюдении и определении эффективности иммуносупрессивной терапии при красной волчанке контролируются следующие показатели:
— Т-клетки (увеличение количества)
— антитела к ДНК (понижение до нормальных значений)
— СОЭ
— титр антител (снижение)
— определение комплемента
— гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты
— состояние свертывающей системы крови
— функциональные пробы печени и почек
— электро- или иммуноэлектрофорез
— электролиты (калий!)
— поиски инфекционных очагов.

После выписки из стационара рекомендуется монотерапия под диспансерным наблюдением за больным.

11.3.2. Подострая висцеральная красная волчанка

При этой форме заболевания прогноз значительно благоприятнее, т. к. она часто имеет хроническое или хронически-рецидивирующее течение.

Кожные изменения наиболее выражены на лице:
— мелкопятнистая синевато-красная эритема
— телеангиэктазии
— слабовыраженный кератоз
— строгое отграничение эритемы от линии волос на лбу
— тактильная болезненность.

На конечностях поражения менее характерны:
— бордовая окраска ладоней
— телеангиэктазии на кончиках пальцев
— аналогичные изменения на стопах.

Все эти изменения можно рассматривать как картину пойкилодерматита.

Что касается диагностических критериев и принципов лечения, то они такие же, как при острой форме волчанки.

11.3.3. Хронические локализованные формы красной волчанки

Дискоидная красная волчанка поражает преимущественно лиц женского пола.

Ведущие симптомы (типичные трехзональные изменения кожи):
— четкий приподнятый эритематозный край эритемы
— гиперкератоз, телеангиэктазии и точечные геморрагии
— центральная атрофия.

Лечение: местно — глюкокортикостероиды, внутрь — при необходимости делагил.

Остерегаться инсоляции (возможно обострение процесса!) и применять светозащитные мази.

В общем заболевание имеет хороший прогноз.

Диссеминированная красная волчанка имеет подострое течение. В прогностическом отношении благоприятна. Изменения кожи генерализованные: на туловище, конечностях и на доступных солнцу местах.

Лечение: местно — глюкокортикостероидные мази, внутрь — делагил (500—250 мг/сут каждые 10 дней). Остерегаться инсоляции (применять светозащитные мази).

Красная волчанка с обострениями из всех хронических форм имеет наибольшие интенсивность и распространение. Часто одновременно имеются признаки поражения внутренних органов. При этом заболевании большей частью требуется систематическая терапия глюкокортикостероидами, иногда в комбинации с аналогами пурина. Обострения часто провоцируются облучением или лекарственными средствами. Показано стационарное обследование.

11.4. ДЕРМАТОМИОЗИТ

Редко встречающееся заболевание, протекает большей частью хронически с поражением кожи и мышц. При хроническом течении, резистентном к лечению, всегда нужно думать

о возможности опухолевого процесса (дейтеропатия, паранеопластический синдром)!

При иммунологическом исследовании с помощью непрямого иммунофлюоресцентного метода удается обнаружить пери- и эндомизиальные антитела и иммунные феномены на опухолевые экстракты.

При дерматологическом исследовании обращают на себя внимание отек и кирпично-красная эритема на лице, на конечностях по типу чулка. Вследствие вовлечения в процесс мимической мускулатуры лица при выраженной картине болезни оно приобретает вид заплаканного.

Поражение мышц ведет к снижению физической силы. Больной не может удерживать руки в горизонтальном положении, он становится малоподвижным, быстро утомляется, жалуется на боли в суставах. В последующем в патологический процесс вовлекаются мышцы грудной клетки, конечностей, шеи, глаз и дыхательная мускулатура.

Другими симптомами являются эритематозные высыпания в области ногтевого ложа (симптом Готтрона).

Лечение начинают преднизолоном по 150—200 мг ежедневно, а затем добавляют азатиоприн или меркаптопурин.

В детском возрасте заболевание большей частью имеет хороший прогноз; нередко развиваются спонтанные ремиссии. Отмечается хороший лечебный эффект глюкокортикостероидов (1 мг/кг) и делагила (максимум по 100 мг ежедневно). При редко наблюдаемом тяжелом течении показана сочетанная терапия глюкокортикостероидами и азатиоприном. Часто развивается кальциноз кожи, несмотря на нормальное содержание кальция в крови.

В **диагностике** наряду с тестами, применяемыми при СКВ, большую ценность представляют обнаружение антител к сарколемме и отложения IgG. Повышение активности креатинфосфокиназы и других сывороточных ферментов также используется в диагностике (параллелизм с активностью процесса). Антинуклеарные факторы, как правило, не выявляются, СОЭ умеренно повышена.

Прогноз дерматомиозита большей частью **зависит от течения** основного заболевания!

11.5. ДЕРМАТОЗЫ, ВКЛЮЧАЕМЫЕ В ГРУППУ «КОЛЛАГЕНОЗОВ»

11.5.1. Аллергический субсепсис Висслера

Редко встречающееся заболевание преимущественно в детском возрасте.

Ведущие симптомы:

— интермиттирующая лихорадка
— летучая, главным образом уртикарная, экзантема

— явления полиартрита
— лейкоцитоз.

Лечение:

— глюкокортикостероиды (1 мг/кг)
— антиметаболиты в зависимости от клинического течения.

Пример лечения при этом заболевании у взрослых представлен на рис. 29.

11.5.2. Синдром Шегрена

Редко встречающееся хроническое заболевание, протекает с поражением глаз, полости рта, суставов и кожи. При этом находят изменения IgM, а редко также криоглобулинов.

Ведущие симптомы:

— двусторонний сухой кератоконъюнктивит (с уменьшением слезоотделения)
— сухость слизистой оболочки полости рта (понижение слюнообразования — ксеростомия)
— псориазоподобные кожные изменения
— склеродермические изменения с тугоподвижностью в суставах
— васкулит
— анемия
— резко ускоренная СОЭ.

Лечение:

— назначение больших доз глюкокортикостероидов (1,0—1,5 мг/кг)
— иногда метотрексат.

11.6. OVERLAPPING-SYNDROME ПРИ ПРОГРЕССИВНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

При прогрессивной склеродермии в поздней стадии наблюдаются типичные изменения (начало болезни обычно с феномена Рейно):
— микростомия (кожа вокруг рта имеет вид кисета)
— разглаживание морщин на лбу
— укорочение уздечки языка
— затруднение при сжатии кисти в кулак
— изъязвления и истончение пальцев
— склерозирование и атрофия всех слоев кожи.

Иммунные феномены чаще всего отсутствуют, но в отдельных случаях они все-таки наблюдаются, не определяя ни прогноза, ни течения заболевания. У незначительной части больных прогрессивной склеродермией по мере развития процесса могут обнаруживаться гуморальные феномены (антинуклеарные фак-

торы, антитела к ДНК). Клеточные иммунные феномены выявляются позднее (сенсибилизация к ДНХБ).

Лечение. При появлении иммунных феноменов с помощью глюкокортикостероидов в средней дозировке (1 мг/кг) за ограниченный промежуток времени удается добиться субъективного улучшения. В редких случаях (при побочном действии глюкокортикостероидов) применяется азатиоприн.

11.7. ДЕРМАТОЗЫ, СОСТАВЛЯЮЩИЕ ГРУППУ ПУЗЫРЧАТОК ОБЫКНОВЕННЫХ

Эти дерматозы, протекающие с образованием пузырей, имеют несколько вариантов. В данном разделе будут коротко представлены только те заболевания, которые представляют интерес в плане иммуносупрессивной терапии.

11.7.1. Пузырчатка обыкновенная

Выраженная картина этого заболевания характеризуется одновременным или последовательным образованием плоских пузырей различной величины. Феномен Никольского положителен. После разрыва пузыря образуется эрозия обычно большего размера, чем размер пузыря. При гистологическом исследовании кожи обнаруживаются внутрикожные пузыри с акантолизом.

Иммунологические данные: в striatum spinosum при иммунофлюоресцентной гистологии выявляются антитела к внутриклеточным веществам (десмосомам).

Терапия:

1 — вначале назначаются глюкокортикостероиды в высокой дозировке (2—2,5 мг/кг);
2 — азатиоприн применяется сначала в дозе 2,0—2,5 мг/кг;
3 — метотрексат и меркаптопурин могут в исключительных случаях комбинироваться с глюкокортикостероидами.

Эти дозы в условиях стационара медленно сокращают до поддерживающих: азатиоприн — по 80 мг через 2 дня или ежедневно и преднизолон — по 20—30 мг ежедневно или каждые 2 дня. Терапия проводится с учетом клинического течения, под строгим контролем с помощью параклинических методов исследования (титр антител).

11.7.2. Пузырчатка вегетирующая

Редко встречающееся заболевание, тождественное пузырчатке обыкновенной в иммунологическом отношении. Клинически характеризуется зловонными вегетациями с единичными пузырьками в области анального отверстия или гениталий.

Лечение: монотерапия глюкокортикостероидами или аналогами пурина.

11.7.3. Пузырчатка листовидная (Cazenave)

Заболевание встречается редко и по иммунологическим феноменам напоминает пузырчатку обыкновенную. Клинически проявляется сальными желтоватыми чешуйчатыми струпами.

Лечение: комбинированная иммуносупрессия глюкокортикостероидами и азатиоприном.

11.7.4. Пузырчатка эритематозная

Характерны поверхностно расположенные эпидермальные пузыри. Иммунологческие данные соответствуют таковым при пузырчатке обыкновенной. Вследствие поверхностной локализации изменений обнаруживают легкое эритематозно-десквамативное шелушение. Прогноз этого редко встречающегося заболевания хороший.

Иммуносупрессивные препараты применяются в зависимости от клинического течения.

11.7.5. Парапемфигус (ложная пузырчатка)

Это заболевание, обозначавшееся ранее как пузырчатка старческого возраста, характеризуется гистологической картиной субэпидермальных пузырей без акантолиза. При иммунологическом исследовании обнаруживаются антитела к базальным мембранам (однако титр этих антител и течение заболевания коррелируют не во всех случаях!), а под эпидермисом выявляются отложения IgG и комплемента.

Лечение: применяются глюкокортикостероиды в дозе 80—100 мг ежедневно в зависимости от особенностей клинического течения (около 1 мг/кг); затем дозу медленно понижают до 10—15 мг.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с паранеопластическим синдромом или со смешанным буллезным дерматозом, который по клинической картине может напоминать парапемфигус. При иммуноморфологическом исследовании удается обнаружить только отложения комплемента. При вышеназванных заболеваниях не выявляется свойственная парапемфигусу нежная субэпидермальная лентообразная зона, состоящая из IgG и комплемента. Важно также отграничение от герпетиформного дерматита Дюринга, который характеризуется эозинофилией и некрозом сосочков; клиническая картина полиморфна. В каждом затянувшемся случае парапемфигуса нужно думать о паранеопластическом синдроме.

11.8 ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ПСОРИАЗА

11.8.1. Псориаз артропатический

N. Sönnichsen (1978) у 10% всех больных псориазом наблюдал артропатический псориаз. При этом различают:

1 — дистальный тип (поражены дистальные межфаланговые суставы);
2 — деформирующий тип (поражены мелкие и крупные суставы, крестцово-подвздошное сочленение);
3 — тип первично-хронического полиартрита, часто протекающий с поражением мышц.

При иммунологическом исследовании антинуклеарные и ревматоидные факторы не выявляются; активность клеточной иммунной системы повышена, обнаруживаются аутоантитела.

Лечение. Назначается метотрексат по 30—40 мг 1 раз в неделю в комбинации с флюорированными и метилированными глюкокортикостероидами, например с Polcortolon (триамцинолоном) (по 30—40 мг эквивалента преднизолона ежедневно). Через 2—3 мес эта доза уменьшается до поддерживающей: 10—15 мг метотрексата 1 раз в неделю и 10 мг эквивалента преднизолона ежедневно. Начальные формы (часто выявляемые при рентгенологическом обследовании) можно лечить метиндолом.

11.8.2. Псориаз генерализованный пустулезный Цумбуша

Заболевание протекает с высокими лихорадочными кризами (40—42 °С) по типу септической температуры и высыпаниями пустул по всему телу. Отмечаются эритродермия, зловонный запах. Кожа сильно шелушится. Течение хронически-рецидивирующее.

Лечение: чаще всего применяют глюкокортикостероиды в сочетании с метотрексатом.

Часто наблюдается резистентность к терапии. Прогноз плохой!

11.9. ПРОЧИЕ ПОКАЗАНИЯ К ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

11.9.1. Гангренозная пиодермия

Это заболевание, относящееся к группе язвенных дерматитов, встречается редко и часто протекает в комбинации с внутренними заболеваниями. Клинический диагноз гангренозной пиодермии основывается на типичных симптомах массивного разрушения тканей, большей частью быстро распространяющегося с подрытыми синюшными краями язв, и может быть поставлен только после исключения других некротизирующих и язвенных процессов.

Благодаря глюкокортикостероидной терапии можно, как правило, быстро остановить патологический процесс.

Ниже мы приводим историю заболевания женщины, которой 12 лет назад из-за ошибочного диагноза была произведена ампутация бедра, а теперь при рецидиве патологического процесса на другой ноге снова возник вопрос о целесообразности подобной операции.

12 лет назад у домашней хозяйки в возрасте 32 лет, никогда ранее серьезно не болевшей, началась ангина. Область почек при поколачивании были болезненной, а на левой голени возникло несколько язв величиной с 5-копеечную монету; затем они сливались во всех местах инъекций (ягодицы, плечи, левая голень), образуя пористые края синеватого цвета. В последующем левое бедро было ампутировано по поводу «тяжелой септикопиемии с множественным абсцедированием». Однако наблюдалось ухудшение общего состояния с парезом кишечника, токсическим поражением печени и желтухой.

При поступлении: артериальное давление 80/30 мм рт. ст., пульс 140 ударов в минуту, температура 38 °С, лейкоцитоз 7300/мкл со значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и токсической зернистостью, число тромбоцитов 50 000/мкл, СОЭ 51/85 мм по Вестегрену; титр антистрептолизина: 3600 АЕ.

На фоне инфузионной и антибактераильной терапии эритромицином произошло отторжение некрозов. Произведены укорочение костной культи и пластика. Спустя 3 мес больная была выписана по излечении (СОЭ 48/108 мм по Вестегрену, лейкоциты 6300/мкл).

В процессе последующего 12-летнего наблюдения у больной неоднократно появлялись изъязвления диаметром до 3 см на правой голени. При повторной госпитализации на медиальной поверхности голени были обнаружены серовато-синюшные изъязвления вплоть до фасции с ровными краями. Сопутствующих заболеваний найдено не было. Больная получала антибиотики, ампициллина тригидрат и гамма-глобулин Dessau. Ввиду прогрессирования флегмонозных изменений больная была переведена в университетскую хирургическую, а затем кожную клинику Шарите из-за подозрения на иммунное заболевание.

Изменения кожи: на всей поверхности правой голени — плоские эрозии грязным налетом; на культе слева — изъязвления величиной с ладонь, а на ягодице справа — с 5-копеечную монету.

Параклинические данные:
СОЭ 53/90 мм по Вестегрену;
белок Бенс-Джонса в моче не выявлен;
картина крови: гемоглобин 11,2—15,9 г/100 мл, гематокрит 33—49%, лейкоциты 15 400—5800/мкл;
серологические реакции на сифилис отрицательны;
железо сыворотки 42, а после заместительной терапии 115 мкг/100 мл;
электрофореграмма: общий белок — 6,5—7,3 г/100 мл; показатели альбумина и глобулина постоянно в пределах нормы;
иммуноэлектрофорез: число моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов) не увеличено;
IgE сыворотки: 300 ЕД/мл;
антинуклеарные антитела (непрямая иммунофлюоресценция) не выявлены;
антитела к ДНК (Farr-реакция отрицательная);
эуглобулиновый латекс-тест резкоположительный, позднее отрицательный;
ревматоидный фактор и С-реактивный белок не выявлены;
титр антистрептолизина: 70 АЕ;
азот мочевины: 15 мг/100 мл; креатинин сыворотки: 0,63 мг/100 мл.

Гистологические данные: язвенное подострое (хроническое) воспаление со слабо выраженной грануляцией.

Бактериологическое исследование язвы: Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris. Микологическое исследование (нативный

препарат и посевы): грибов нет. Время восстановления температуры акральных участков тела в пределах нормы.

Рентгенологическое обследование: пассаж желудка и кишечника, рентгенография грудной клетки, коленного, голеностопного (справа), тазобедренных суставов, таза — без особенностей.

Терапия и динамика заболевания. Комбинированное иммуносупрессивное лечение преднизолоном (начиная со 150 мг/сут) и азатиоприном (вначале по 150 мг/сут). Местное применение антибиотиков с учетом антибиограммы, стимуляция образования грануляций с помощью наружных средств и физиотерапевтических методов. Благодаря такому лечению изъязвления исчезли, остались рубцы различной выраженности, что типично для этого заболевания.

Причина гангренозной пиодермии, которая в литературе обозначается также как язвенный дерматит, до сих пор неизвестна. Это заболевание в руководствах по дерматологии обычно описывается в главе «Пиодермии». Обзор проблемы представлен в работе H. Röckl (1965). Ввиду того что данная патология встречается редко, а этиология и патогенез ее не выяснены, предпринимаемые попытки ее классификации отличались неточностью. Предложенное H. Kresbach (1959) по аналогии с язвенным колитом понятие «язвенный дерматит» менее всего отражает этиологические и патогенетические моменты.

В большинстве казуистических примеров сообщается об одновременном развитии парапротеинемии [24, 43, 49]. При этом часто повышается уровень глобулинов, преимущественно IgA, отчасти IgM и IgG [49]. Это заметное учащение вторичных моноклональных гаммапатий описывается также при язвенном дерматите, хронических инфекциях, аутоиммунных заболеваниях и хронических воспалительных процессах в печени. В некоторых случаях выявляли миелому.

В работе L. P. Holman (1975) сообщалось об одновременном обнаружении у больных ревматоидного артрита и язвенного дерматита при слегка повышенном уровне IgM; число лимфоцитов, тесты розеткообразования и трансформации лимфоцитов, а также реакции замедленного типа были в норме. Автор высказывает предположение о нарушении иммунных процессов. Об изменениях клеточного иммунитета сообщали также G. S. Lazarus (1972) и J. Delescluse (1972). Они заключаются в уменьшении ФГА-стимуляции лимфоцитов и отсутствии сенсибилизации к ДНХБ в 3 из 4 описанных случаев.

Уже в более ранних работах сообщалось об одновременном развитии язвенного дерматита, колита и язвенного энтерита. Клинические проявления тогда пытались объяснить гиперергической реакцией сосудов на попадающие в кровеносное русло стафилококки и энтерококки.

В представленном нами выше клиническом наблюдении у больной также были выраженные изменения клеточной иммунной системы, а именно ее значительная сенсибилизация по отношению к стафилококкам, стрептококкам, кандидам и слабоположительные реакции на очищенный туберкулин в тесте трансформации лимфоцитов. Улучшение показателей шло па-

Таблица 57. **Результаты тестов трансформации лимфоцитов на 7-й, 42-й и 94-й дни после начала заболевания**

Трансформация лимфоцитов	7-й день	Индекс[3] трансформации	Оценка[3]	42-й день	Индекс[3] трансформации	Оценка	94-й день	Индекс[3] трансформации	Оценка
ФГА[1]	1267,9	3,4		98 3,4			5780,8		
Спонтанная трансформация[1]	294,5			160,0			198,3		
Добавление антигенов[1]:									
стафилококки	10 003,0	3,41	++	199,6	1,25	Ø	182,0	0,92	Ø
стрептококки	854,0	2,90	+	177,0	1,11	Ø	185,0	0,93	Ø
кандиды	668,0	2,27	+	174,6	1,09	Ø	226,0	1,14	Ø
PPD[2]	578,0	1,96	(+)	151,8	9,95	Ø	—	—	—
Тетанус	—	—	—	165,8	1,04	Ø	—	—	—

[1] импульсы в минуту.
[2] PPD — «purified protein derivate».
[3] фактор ⩾ 2 положителен.

раллельно с нормализацией клинических данных и зависело от доз иммуносупрессивных препаратов. Проведенная нами комбинированная терапия азатиоприном и преднизолоном в начальных дозах по 150 мг хорошо себя оправдала. Эта дозировка была выбрана, чтобы избежать применения высоких доз преднизолона и предотвратить таким образом его значительные побочные действия. В приведенном случае не установлено повышения активности гуморальной иммунной системы в отличие от избыточной функции клеточной иммунной системы (табл. 57, 58). В литературе описываются изменения как гуморального, так и клеточного иммунитета. Это позволяет думать о том, что здесь может идти речь о заболевании с частичным нарушением клеточной иммунной системы по типу повреждения функции клеточной супрессии.

Таблица 58. **Тест ингибиции миграции лейкоцитов по M. Søborg и G. Bendixen (1967) на 42-й и 129-й дни после начала лечения**

Антигены	42-й день		129-й день	
	индекс[1]	оценка	индекс[1]	оценка
Кандидин	0,83	Ø	1,0	Ø
Стафилококки	1,0	Ø	0,83	Ø
Стрептококки	0,83	Ø	0,81	Ø
PPD	0,83	Ø	1,0	Ø
Тетанус	0,66	+	1,0	Ø

[1] <0,7 положительный.

11.9.2. Синдром Лефгрена

Саркоидоз первоначально рассматривался как чисто кожное заболевание. Почти 100 лет назад английский врач J. Hutchinson впервые описал случай этой болезни. В дальнейшем фундаментальные описания сделали дерматологи E. Besnier (1889), C. Boeck (1899) и J. N. Schaumann (1917).

Этиология и патогенез в настоящее время еще не выяснены. С 1958 г. с интервалами примерно в 3 года состоялись 6 Международных конгрессов по саркоидозу, на которых вопрос о самостоятельности данного заболевания не был решен. Так, IV Международный конгресс по саркоидозу в Париже (1966) определил это заболевание чисто описательно. Клинически удается выделить 2 варианта течения: острое и первично-хроническое.

Клиническая картина острого саркоидоза характеризуется внезапным повышением температуры выше 38°, опуханием крупных суставов и лимфомами в области корней легких. В половине случаев отмечается узловатая эритема. Такая картина болезни с отрицательными или слабоположительными туберкулиновыми реакциями обозначается как синдром Лефгрена. При этой патологии в отличие от первично-хронической формы саркоидоза [I—III стадии по классификации W. Wurm (1958): I — прикорневая лимфаденопатия; II — гранулематозная инфильтрация легких с обратным развитием лимфом в корнях легких; III — фиброз легких] часто наблюдается спонтанное излечение. Предположительный диагноз «острый саркоидоз» ставится по клинической картине с учетом рентгенограммы легких. Подозрение на хронический саркоидоз возникает большей частью на основании рентгенологических изменений со стороны грудной клетки.

Важными параметрами при **динамическом контроле** за больными саркоидозом служат:

— жалобы
— данные рентгенографии легких
— СОЭ
— функция легких.

При **патологоанатомическом исследовании** обнаруживают эпителиоидноклеточные гранулемы, милиарные узелки из эпителиоидных клеток, которые пронизывают пораженные органы. Изредка встречаются гигантские клетки Лангханса и концентрически расположенные пластинчатые образования (тельца Шауманна), которые содержат известь. В дифференциальной диагностике прежде всего нужно иметь в виду туберкулез. Для саркоидоза характерно отсутствие строго радиального расположения эпителиоидных клеток, центрального казеоза и выраженного лимфоцитарного краевого вала.

Клинический пример. Больная — 33-летняя медицинская сестра.

Анамнез. В 1969 г. перенесен двусторонний ретробульбарный неврит, в 1976 г. — рецидив. В 1974 г. в течение 9 мес — стационарное лечение по по-

воду сывороточного гепатита. Обсуждаемое заболевание началось с конца февраля 1976 г. с резкого понижения трудоспособности и нарушения общего состояния. Спустя 10 дней появились первые кожные проявления на правой голени, а в последующие 2 дня — на обеих руках. Через неделю после начала заболевания появилась интермиттирующая лихорадка до 39,5 °С.

Клинические данные. 33-летняя женщина нормальной упитанности с незначительным нарушением общего состояния. Изменений со стороны сердца и легких при перкуссии и аускультации не выявлено. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 поперечный палец. Селезенка не пальпируется.

Изменения кожи. На разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей видны диссеминированные полициклические инфильтрированные гиперемированные и отчасти болезненные узелки величиной с 5-копеечную монету. В паховых областях лимфатические узлы увеличены до размеров ягоды вишни, смещаемы и безболезненны.

Гистологические данные: при медиастиноскопии определяется относительно свежий и мелкоочаговый эпителиоидно- и гигантоклеточный гранулематоз.

Прочие параклинические данные: на электрофореграмме вначале обнаруживается гипоальбуминемия до 40%, гипер-альфа-2-глобулинемия до 16% и гипергаммаглобулинемия до 22,5%.

После лечения: альбумины — 52,5; альфа-1-глобулины — 5,5; альфа-2-глобулины — 11,0; бета-глобулины — 14,0; гамма-глобулины — 17,0%; общий белок — 6,8 г/100 мл.

Ионограмма: калий — 4,8 ммоль/л; натрий — 148 ммоль/л; азот мочевины — 11 мг/100 мл.

Антинуклеарные факторы и антитела к ДНК не обнаружены, тест трансформации лимфоцитов к PPD и ФГА — 40%. Проба Кумбса отрицательна.

Ревматические пробы: антистрептолизиновый тест вначале 400, позднее 100 АЕ; С-реактивный белок вначале 7+, позднее отрицательный; латекс-проба и тест Швартца —Шлоссманна стойко отрицательны.

Туберкулин PPD (внутрикожная проба): появление инфильтрата на введение антигена 2 Е.

Рентгенография грудной клетки (19.03.1976 и 27.04.1976): выраженные узловатые уплотнения в обоих корнях легких. Легочные поля свободны. Признаков активного специфического инфильтративного или неспецифического воспалительного процесса в легких нет. Сердце несколько смещено влево, тонус хороший. Саркоидоз прикорневых лимфатических узлов.

Томография обоих корней: на глубине 13—17 см в обоих корнях обнаружены пакеты лимфатических узлов, которые окружают бронхи, но не суживают их просвет; сосудистый рисунок корней не изменен; паратрахеальные лимфатические узлы в патологический процесс не вовлечены.

Рентгенограммы кистей и стоп: состояние скелета соответствует возрасту; признаков кистозного остита Юнглинга нет.

При бактериологическом исследовании палочек Коха не найдено.

Уровень железа сыворотки — 45 мкг/100 мл; после заместительной терапии гемоглобин — 12,5 г/100 мл; гематокрит 41%; уровень железа сыворотки — 153 мкг/100 мл; лейкоцитарная формула в норме; сахар крови натощак — 60 мг/100 мл; АсАТ — 31 ЕД, АлАТ — 36 ЕД; при контрольном исследовании — 10 и 15 ЕД соответственно; билирубин сыворотки — 0,90 мг/100 мл; щелочная фосфатаза — 26 ЕД; тимоловая проба — 1 ТЕ; цинк-сульфатная проба — 6 ТЕ; амилаза сыворотки — 4,2 ЕД; тромбоэластограмма: показатель Квика уменьшен до 52%; нормальная глобальная проба при контроле значений по Квику — 73%; группа крови А(II) резус-положительная; серологические реакции на сифилис отрицательны; кровь на стерильность: роста микробов не получено; токсоплазмоз: проба с нейтрализацией положительна в титре 1 : 256; РСК отрицательная.

Терапия и течение заболевания. Комбинированное лечение преднизолоном и изониазидом. После назначения начальной суточной дозы преднизолона 100 мг через 2 дня произошло обратное развитие кожных изменений, улучшились параклинические данные (рис. 42), нормализовалась температура, а также общее состояние.

Суточная доза преднизолона спустя 5 дней была уменьшена до 80 мг, затем до 40 мг и далее в течение 14 дней до поддерживающей до 30 мг. Изониазид больная принимала ежедневно 3 раза по 1 табл. (0,3 г). Лечение железодефицитной анемии проведено препаратом Vitaferri в течение 14 дней.

Больная выписана 24.04.1976 в удовлетворительном состоянии с нормальными параклиническими данными для диспансерного наблюдения. Поддерживающая доза в амбулаторных условиях — вначале по 30 мг преднизолона каждые 2 дня, а также по 0,3 г/сут изониазида. Симптомы в период диспансерного наблюдения с двухнедельным интервалом отсутствовали.

Обсуждение проблемы. Нами была представлена история болезни молодой женщины с типичными проявлениями узловатой эритемы на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, повышением температуры до 39 °С, а также продромальными явлениями: понижением трудоспособности, нарушением общего состояния и мышечными болями. Диагноз был поставлен на основании клинической картины и течения болезни, типичных изменений на рентгенограммах, данных медиастиноскопии (относительно свежий мелкоочаговый эпителиоидно- и гигантоклеточный гранулематоз без признаков казеозного расплавления), отрицательных результатов бактериологического исследования на туберкулез, резко ускоренной СОЭ, гипергаммаглобулинемии, отрицательной реакции на туберкулин в тесте трансформации лимфоцитов с ФГА и положительной туберкулиновой кожной пробы. Гиперкальциемия, которая наблюдается при массивном поражении костей по типу множественного кистозного остита Юнглинга, не была обнаружена.

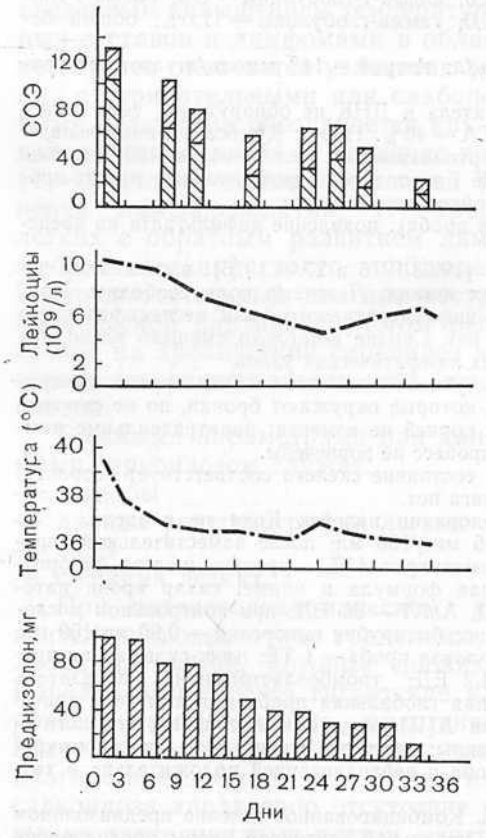


Рис. 42. Параклинический динамический контроль при синдроме Лефгрена (темные прямоугольники — показатели СОЭ в 1-й час, светлые — во 2-й).

Внутрикожная реакция на туберкулин у больных саркоидозом исследуется чаще всего, поскольку является примером реакции замедленного типа. Так, K. Wurm и сотр. (1958) у 26,1% боль-

ных наблюдали индифферентную реакцию, в 71,9% случаев она была ослаблена или отрицательна. При острых формах течения отмечается нормальная или слегка повышенная чувствительность к туберкулину. H. Behrend (1947) у 94 больных с синдромом Лефгрена более чем в $^2/_3$ случаев наблюдал слабую или отрицательную реакции на туберкулин. E. L. Chusid и сотр. (1971) сообщали о подобных результатах. Слабая или отрицательная реакции на туберкулин указывают на общую депрессию клеточной иммунной реакции замедленного типа. Это удается обнаружить и с помощью других антигенов: грибов кандида, возбудителей коклюша и Trichophyton.

Терапия саркоидоза по многим пунктам оспаривается. **Абсолютными показаниями** считаются:

1 — поражение глаз;
2 — вовлечение в процесс ЦНС и миокарда,
3 — прогрессирование легочных изменений,
4 — спленогенное торможение костномозгового кроветворения,
5 — персистирующая гиперкальциемия или гипокальциурия,
6 — обезображивающие поражения кожи.

Исследования G. Bast и сотр. (1967), L. Emirgil и сотр. (1969) позволяют надеяться на благоприятный прогноз в случае прогрессирования процесса в легких. На этом основании, а также из-за разнообразия симптоматики мы решили данной больной назначить глюкокортикостероиды в комбинации с изониазидом, т. к. у нее наблюдались положительные реакции на туберкулин, а туберкулезный генез этой патологии дискутируется в многочисленных публикациях, особенно в педиатрической литературе.

11.9.3. Синдром Лайелла

Первое описание картины этого заболевания, вероятно, относится к 1878 г., когда Ritter von Rittershain опубликовал работу «Эксфолиативный дерматит у грудных детей».

В 1956 и 1967 гг. A. Lyell сообщил в своей работе «Токсический эпидермальный некролиз» о заболевании, которое наблюдалось все чаще и, несмотря на большие терапевтические возможности, вело к значительной смертности. Это заболевание характеризуется распространенным некрозом и лизисом эпидермиса. Полностью выраженная картина болезни напоминает ожог кипятком II степени. Поэтому W. Frain-Bell и P. J. Koblenzer (1961) называют его «синдромом обваренной кожи».

По O. Braun-Falco и H. J. Bandmann (1970), различают несколько фаз заболевания.

Продромальная фаза: большей частью после приема медикамента появляется сильное жжение кожи, слизистой оболочки полости рта и конъюнктивы, а иногда чувство жара и зуд.

Эруптивная фаза: чаще всего наблюдаются разнообразные быстро нарастающие кожные изменения (диффузная краснота,

макулезная сыпь, как при скарлатине или кори, образование пузырей, отслоение кожи при механическом раздражении).

Разгар болезни: после разрыва пузырей образуются обширные эрозивные поля.

Фаза выздоровления: спустя 2—3 нед после начала заболевания нередко отслаиваются ногтевые пластинки, участки пораженной кожи становятся гиперпигментированными, образуются синехии в конъюнктиве глаз.

Клинический пример. F. H., рабочий 55 лет. С 32-летнего возраста страдает посттравматической эпилепсией, по поводу которой в последнее время принимал Phenytoin (дифенин), Lepsiral (гексамидин) и Finlepsin (карбамазепин). По поводу сильных головных болей принимал Spalt. Copyrkal, Fibrex и анальгин в таблетках. За 9 дней до госпитализации появились первые изменения на лице с преимущественным поражением периорбитальных областей в виде диффузной красноты с воспалением конъюнктивы. В течение 3 дней процесс охватил все тело, образовались пузыри, эпидермис легко отслаивался.

Параклинические данные: СОЭ — 12/45 мм по Вестегрену, сахар крови натощак — 65 мг/100 мл.

Моча: вначале альбуминурия, позднее белок не определялся; сахар не обнаружен; уробилиноген в норме; осадок без особенностей. Картина крови: гематокрит — 44%, лейкоциты — 3900. Серологическая реакция на сифилис отрицательна. Электрофореграмма: белок сыворотки — 5,5—6,1 г/100 мл; показатели альбумина и глобулина постоянно в нормальных пределах. Группа крови A(II) резус-положительная. АлАТ, АсАТ, билирубин, щелочная фосфатаза, тимоловая проба, цинксульфатная, мочевая кислота и креатинин сыворотки, ионограмма, креатинин мочи, азот мочевины, клиренс креатинина, показатель Квика без особенностей. Антинуклеарные факторы и антитела к ДНК отрицательны. Микоплазмы в РСК отрицательны.

Данные исследования окулистом: двусторонний мембранозный конъюнктивит, поверхностная эрозия роговицы до циркулярной краевой зоны; образование назального симблефарона; зрение: правый глаз — 6/18, левый глаз — 6/12.

Накожные и кожные пробы с фенитоином — отрицательные; грибы не высеяны.

Электрокардиограмма: процессы возбуждения в норме.

Рентгенограмма грудной клетки: признаков активного инфильтративного специфического или неспецифического воспалительного процессов в легких нет; сердце без особенностей.

Электроэнцефалограмма патологическая: наряду с легкими диффузными церебральными функциональными нарушениями с вовлечением субкортикальных структур отмечаются неспецифические очаговые изменения в левой височной доле с тенденцией к генерализации.

Терапия и течение заболевания. Систематическое применение преднизолона (начальная суточная доза — 250 мг медленно понижалась до полной отмены на 6-й неделе). Кроме того, проводилась интенсивная терапия, как при ожоговой болезни III степени с поражением $^2/_3$ поверхности тела. Из антиконвульсивных средств больной получал Lepinal (фенобарбитал) (по 2 таблетки 3 раза в день и 1 таблетку Lepinal 0,3 на ночь). Наружно применялись вначале Linimentum aquosum, а в последующем Unguentum emulsificans aquosum. Слизистые оболочки обрабатывались Kamillan (ромазулоном), борглицеролом и преднизолоном в глицерине. Для лечения глаз применялись глазные капли Proculin, глазные мази Panthenol и позднее окситетрациклиновая под постоянным наблюдением врача-окулиста. После исчезновения кожных проявлений использовались противоэпилептические средства Phenytoin (дифенин) и Faustan (седуксен) в таблетках. После этих медикаментов никаких реакций кожи не наблюдалось. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии с остаточными явлениями эритемы. Течение заболевания представлено на рис. 43.

Обсуждение проблемы. В описанном случае развились типичные симптомы токсического эпидермального некролиза Лайелла. Кожные проявления начались с периорбитальных изменений по типу диффузной эритемы и распространились дальше с образованием пузырей и поверхностным эрозивным отслоением кожи всей поверхности тела, мембранозным конъюнктивитом с образованием назального симблефарона и повышеной температурой. Феномен Никольского был положительным.

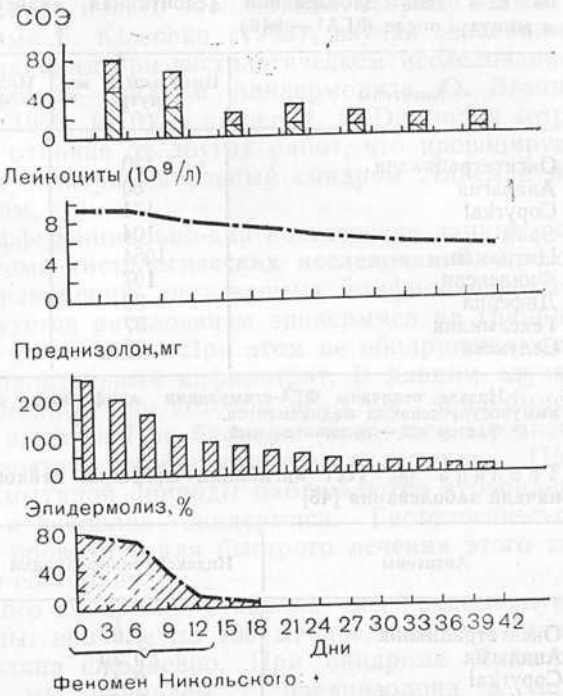


Рис. 43. Клинический и параклинический контроль при болезни Лайелла.

Клинически наблюдаются следующие разновидности этого синдрома, к которым иногда бывает трудно отнести какой-либо отдельный случай:

1 — медикаментозный синдром Лайелла (часто параинфекционный),
2 — первично-стафилогенная форма [9, 10, 14, 15],
3 — так называемый идиопатический некролиз.

В представленном нами случае терапевтические мероприятия были направлены в первую очередь на:

— основной иммунный процесс сенсибилизации к лекарствам (были назначены высокие дозы глюкокортикостероидов; это предположение подтверждалось анамнезом, клиническим течением, а также результатами тестов трансформации лимфоцитов и ингибиции миграции лейкоцитов)
— устранение сердечно-сосудистых нарушений
— компенсацию значительных потерь плазмы, электролитов и воды
— борьбу с суперинфекцией с помощью высоких доз антибиотиков
— борьбу с гиперпирексией.

Кроме того, проводились соответствующие местные и симптоматические мероприятия.

Таблица 59. **Тест трансформации лимфоцитов (^{3}H-тимидиновый метод) на 12-й день заболевания (спонтанная трансформация — 170 импульсов в минуту, после ФГА[1] — 940)**

Антигены	Импульсы в минуту	Индекс[2] трансформации	Оценка
Окситетрациклин	130	0,76	∅
Анальгин	80	0,47	∅
Copyrkal	171	1,00	∅
Spalt	104	,61	∅
Цитрамон	1054	6,20	+
Финлепсин	107	0,62	∅
Дифенил	39	0,22	∅
Гексамидин	57	0,33	∅
Седуксен	68	0,40	∅

[1] Низкие величины ФГА-стимуляции лимфоцитов обусловлены высокими дозами иммуносупрессивных медикаментов.
[2] Фактор <2 — положительный.

Таблица 60. **Тест ингибиции миграции лейкоцитов на 12-й день после начала заболевания** [45]

Антигены	Индекс[1] трансформации	Оценка
Окситетрациклин	1,00	∅
Анальгин	0,25	++
Copyrkal	0,41	+
Spalt	0,63	+
Цитрамон	0,25	++
Финлепсин	0,53	+
Дифенин	0,63	+
Гексамидин	1,00	∅
Седуксен	0,97	∅

[1] <0,7 — положительный.

Иммунологические данные можно интерпретировать следующим образом: сенсибилизацию к Fibrex (цитрамону) удалось выявить уже на 12-й день заболевания при помощи теста трансформации лимфоцитов (табл. 59). Благодаря тесту ингибиции миграции лейкоцитов (табл. 60) обнаружена, кроме того, сенсибилизация к Acesal (ацетилсалициловой кислоте), фенацетину, Purazolone (амидопирину), дифенину и финлепсину. Сенсибилизации к дифенину, который был применен по настойчивым показаниям в связи с посттравматической эпилепсией, в накожной пробе под строгим контролем подтвердить не удалось (нарушение обмена веществ и вследствие этого измененное расщепление антигена?).

Значение иммунологических методов исследования у больных с тяжелыми медикаментозными экзантемами состоит в том, что они позволяют предотвратить повторное применение опасных препаратов.

Проводились многочисленные эксперименты для выяснения природы этого полиэтиологичного заболевания. Наряду с иммунологическими данными F. Klaschka (1968), изучая сенсибилизацию к 2,4-ДНХБ, находил при гистологическом исследовании изменения, напоминающие синдром эпидермолиза. O. Braun-Falco и H. H. Wolff (1969, 1970), а также R. L. Dimond и сотр. (1977) установили в отличие от других работ, что провоцируемый стафилококками экспериментальный синдром Лайелла не обусловлен некролизом.

Существенные дифференциально-диагностические данные дополняются результатами **гистологических исследований.** Гистологическая картина изменений, вызываемых стафилококковым токсином, характеризуется расслоением эпидермиса на границе Stratum. spinosum и granulosum. При этом не обнаруживаются ни некролиз, ни воспалительный инфильтрат. В данном случае речь идет об эпидермолизе, при котором все слои эпидермиса отделяются один от другого. При биопсии (экзотоксины) диагностируется поверхностное эпидермальное расслоение. При синдроме Лайелла иммунной природы наблюдаются субэпидермальное расслоение и некролиз эпидермиса. Гистологическое исследование важно проводить для быстрого лечения этого тяжелого болезненного состояния.

Для стафилогенного синдрома Лайелла мы рекомендуем глюкокортикостероиды: вначале по 100 мг преднизолона и по 1—2 г окситетрациклина ежедневно. При синдроме Лайелла иммунной природы мы начинаем с преднизолона в дозе 200 мг/сут, проводим инфузионную терапию и другие симптоматические мероприятия.

11.9.4. Герпетиформное импетиго Гебры

Это очень редко встречающееся заболевание наблюдается, во-первых, как дерматоз беременных и, во-вторых, в виде генерализованного Akrodermatitis continua suppurativa. Локализованные формы характеризуются одновременным развитием гипопаратиреоза (понижение уровня кальция), поэтому отмечаются положительные симптомы Хвостека и Труссо. При параклиническом исследовании устанавливают парапротеинемию и ускоренную СОЭ.

При гистологическом исследовании находят субкорнеальные стерильные пустулы с обилием нейтрофильных лейкоцитов. Верхние отделы спиноцеллюлярного слоя разрыхлены наподобие губки.

Ведущими симптомами являются типичные кожные изменения (пустулы). Они располагаются группами, а в дальнейшем диссеминируют, охватывая периферию; кожа гиперемирована, шелушится: кромки чешуек загибаются внутрь; образуются струпья, имеющие неприятный запах.

Локализованной формой этого заболевания, очевидно, является Akrodermatitis continua suppurativa Аллопо. Он часто возникает на концевой фаланге (жжение, синеватое окрашивание, образование стерильных пустул), имеет своеобразное течение и в дальнейшем может перейти в герпетиформное импетиго. Течение хронически-рецидивирующее с септической температурой. Прогноз большей частью плохой.

Терапия состоит в комбинированной иммуносупрессии метотрексатом (40 мг в неделю) и преднизолоном (100 мг ежедневно), при необходимости назначается АКТГ. Дополнительно используется тахистин из-за явлений гипопаратиреоза. Иногда с целью защиты от инфекции применяются антибиотики и противогрибковые средства. Уменьшение дозы или отмена препаратов производятся в зависимости от клинического течения.

В дифференциально-диагностическом плане необходимо исключение пустулезного псориаза, при котором отсутствуют кромки у чешуек и струпьев.

11.9.5. Экзема

Кратковременная иммуносупрессивная терапия (большей частью глюкокортикостероидами) показана также при генерализованных формах эндогенной экземы, которые не поддаются лечению местными средствами, при обычной экземе (большей частью при генерализованной форме контактной экземы).

При этих состояниях применяется преднизолон в дозе 0,5—1,0 мг/кг.

11.9.6. Болезнь Рейтера

Часто начинается с опухания суставов (нередко ошибочно ставится диагноз ревматизма), далее появляются симптомы триады Рейтера (конъюнктивит, уретрит и псориазоформные изменения кожи), к которым часто присоединяется ороговение ладоней и стоп. Заболевание имеет хронически-рецидивирующее течение.

При иммунологическом исследовании обычно находят уменьшение количества Т-клеток.

Лечение: метотрексат (вначале по 30—40 мг 1 раз в неделю) и преднизолон (вначале по 100 мг) ежедневно, затем дозу медленно уменьшают до поддерживающей: 10—15 мг.

Из-за применения иммуносупрессивной терапии показана строгая диспансеризация.

11.10. ОСЛОЖНЕНИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Иммуносупрессивная терапия, проводимая в клинике кожных болезней, вызывает ряд осложнений. Глюкокортикостероиды влияют почти на все фазы иммунных реакций, поэтому на-

блюдаются торможение синтеза ДНК, РНК и простагландинов, замедление захвата и переваривания антигена, а также антитоксическое действие препаратов.

Они уменьшают подвижность и фагоцитарную активность (вследствие понижения проницаемости мембран) системы моноциты — гистиоциты — макрофаги.

В дерматологии наиболее частыми осложнениями длительной глюкокортикостероидной терапии являются:

— остеопороз
— инфаркт миокарда
— эмболия сосудов легких (вследствие нарушений свертывающей системы).

Поэтому необходимо стараться уменьшать дозу преднизолона, преимущественно за счет аналогов пурина.

Азатиоприн назначают, как правило, молодым лицам со здоровой печенью на длительное время (бóльшая доза препарата сочетается с меньшей дозой глюкокортикостероидов). Необходимо следить за состоянием печени (ферменты), почек (моча, креатинин) и кроветворной системы (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты).

Метотрексат противопоказан прежде всего при беременности и почечной недостаточности. Его применяют в основном при лечении особых форм псориаза (псориатической эритродермии, пустулезных форм) кратковременно для преодоления кризов, спровоцированных лекарствами, и длительно. Поддерживающая доза 10—15 мг вводится 1 раз в неделю парентерально (см. также раздел 3).

Список литературы

1. *Apostoloff R., Sönnichsen N.* Bedeutung immunologischer Befunde für die Diagnose und Differentialdiagnose der chronischen Bindegewebserkrankungen und rheumatischen Erkrankungen, Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1977, 32, H. 42.
2. *Arbuthnott J. P., Kent J., Lyell A., Gemmel C. G.* Toxic epidermal necrolysis produced by an extracellular product of Staphylococcus aureus. — Brit. J. Dermatol., 1971, 85, 145.
3. *Bäverstedt B.* Erythema nodosum und induratum. Klinische und diagnostische Gesichtspunkte. — Nord. Med., 1951, 46, 1300.
4. *Bast G., Schünemann G.* Behandlung der Sarkoidose. — Z. Tuberk., 1967, 126, 281.
5. *Behrend H.* Die Klinik und Diagnostik der Sarkoidose. — Internist, 1969, 10, 293.
6. *Bloch W., Schüppli R.* Untersuchungen an 132 Fällen von Erythema nodosum. — Dermatologica, 1947, 97, 1.
7. *Boeck C.* Multiple bennign sarkoid of the skin. — J. cutan. Dis., 1899, 17, 543.
8. *Braun H.* Lässt die Sulfathiazolschädigung unter dem Bilde eines Erythema nodosum Rückschlüsse auf die Ätiologie des Erythema nodosum zu? — Dermatol. Wschr., 1947, 119, 3.
9. *Braun-Falco O., Wolff H. H.* Zur Ultrastruktur der Epidermis beim Lyell-Syndrome. — Arch. klin. exper. Dermatol., 1969, 1970, 236, 83.
10. *Braun-Falco O., Bandmann H. J.* Das Lyell-Syndrome. Bern — Stuttgart — Wien, Huber, 1970.

11. *Braun-Falco O., Wolff H. H.* Zur Ultrastruktur der menschlichen Epidermis bei der allergischen Epicutantestreaktion. — Arch. dermatol. Forsch., 1971, 240, 23.
12. *Chusid E. L., Shok R., Siltzbach L. E.* Tuberculin test during the course of sarcoidosis in 350 patients. — Am. Rev. Respirat. Dis., 1971, 104, 13.
13. *Delescluse J., de Bast Cl., Ackten G.* Pyoderma gangraenosum with altered cellular immunity and dermatonecroting factor. — Brit. J. Dermatol., 1972, 87, 529—532.
14. *Diamond R. L., Wolff H. H., Braun-Falco O.* The staphylococcal scalded skin syndrome. — Brit. J. Dermatol., 1977, 96, 483.
15. *Diamond R. L., Warepper K. D.* Das staphylogene Lyell-Syndrom. — Der Hautarzt, 1977, 28, 447—455.
16. *Doxiadis S. A.* Aetiology of erythema nodosum in children. — Brit. med. J., 1949, 4632, 644.
17. *Dunner C., Herman R.* Erythema nodosum with bilateral hilar gland enlargement. A clinical syndrome. — Brit. med. J., 1952, 4793, 1078.
18. *Emirgil L., Sobol B. J., Williams M. H. Jr.* Longterm study of steroid therapy as evaluated by pulmonary function studies. — J. chronic Dis., 1969, 22, 69.
19. *Frain-Bell W., Koblenzer P. J.* Toxic epidermal necrolysis. The scalded skin syndrome. — J. Pediat., 1961, 58, 722.
20. *Goldin D., Rook A.* Pyoderma gangraenosum. — Brit. J. Dermatol., 1975, Supplement 11, 31.
21. *Greither E.* Erythema nodosum und Erythema exsudativum multiforme. — Sammelreferat über die Literatur von Ende 1945 bis Anfang 1953, Hautarzt 5, 1954, 1.
22. *Horsmanklimo M.* Correlation of tuberculin induced lymphocyte transformation with skin test reactivity and with clinical manifestation of sarcoidosis. — Cell. Immunol., 1974, 10, 329.
23. *Hutchinson J.* Surgery (Lond.), 1877, 9, 307.
24. *Jablonska S., Stackow A., Dabrowska H.* Rapports entre la pyodermite gangreneuse et le myelome. — Ann. Dermatol., 1967, 94, 121—132.
25. *Jakobza D., Grundhoff R., Lucenz J.* Kasuistischer Beitrag zum Löfgren-Syndrom. Dermatol. Mschr.. 1977, 163, 478—483.
26. *Jakobza D., Lucenz J.* Kasuistischer Beitrag zum Lyell-Syndrom. — Dermatol. Mschr., 1978, 164, 729—734.
27. *Jakobza D., Meffert H., el Bashir M. H. et al.* Pyoderma gangraenosum — Kasuistischer Beitrag. — Zbl. Chir. (im Druck).
28. *Kessler R.* Das Lyell-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung allergologischer Aspekte. — Med. Fak. Diss., Heidelberg, 1974.
29. *Klaschka F.* Tierexperimentelle Studien zum Kontaktekzem. V. Sensibilisierung und Desensibilisierung mit Epidermis-2,4-Dinitrochlorbenzol-Konjugaten. Versuch einer Gesamtschau des experimentellen DNCB-Ekzems. — Arch. klin. exp. Derm., 1968, 233, 329.
30. *Klaschka F.* Experimentelles Modell des Lyell-Syndroms. II. — In: Das Lyell-Syndrom. Hrsg. Braun-Falco O., Bandmann H. J. Bern — Stuttgart — Wien, Huber, 1970.
31. *Knedl M., Schröpl F.* Über das Vorkommen von Paraproteinämie bei Pyodermia ulcerosa serpiginosa (Pyoderma gangraenosum — Dermatitis ulcerosa). — Dermatologica (Basel), 1966, 132, 409—424.
32. *Kresbach H.* Ein Beitrag zum Problem der sogenannten Pyodermia ulcerosa. — Arch. klin. exp. Derm., 1959, 208, 128—159.
33. *Lazarus G. S., Goldsmith L. A., Rocklin R. E. et al.* Pyoderma gangraenosum altered delayed hypersensitivity and Polyarthritis. — Arch. Dermatol., 1972, 105, 46—51.
34. *Löfgren S., Wahlgren F.* On the histopathology of erythema nodosum. — Acta dermato-venereol., 1949, 29, 1.
35. *Löfgren S.* Ätiologie und Pathogenese bei Erythema nodosum und Erythema induratum. — Nord. Med., 1951, 46, 1069.
36. *Löfgren S., Lundböck H.* The bilateral hilar lymphoma syndrome. A study

of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. — Acta med. scand., 1952, 142, 265.
37. *Lyell A.* Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. — Brit. J. Dermatol., 1956, 68, 355.
38. *Lyell A.* A review of toxic epidermal necrolysiss in Britain. — Brit. J. Dermatol., 1967, 79, 662.
39. *Mangi R. J., Dwyer J. M., Gee B., Kantor F. S.* The immunological competence of subjects with sarcoidosis. — Clin. Exp. Immunol., 1974, 18, 505.
40. *Radenbach K. L., Matthiessen W. Sarkoidose.* Dtsch. Ärztebl., 1974, 71, 995—1005.
41. *Röckl H.* Pyodermien. — In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn, Ergänzungswerk, hrsg. v. A Marduonim, H. Götz, IV., 1 A. Springer, Berlin — Heidelberg — New York, 1965.
42. *Schaumann J.* Etudes sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoidoses et la tuberculose. — Ann. Derm. Syph., 1916, 5, 6, 358.
43. *Schröpl F.* Dermatitis ulcerosa (Pyoderma gangraenosum) mit Agamma-Paraproteinämie. — Arch. klin. exp. Dermat., 1967, 228, 430—437.
44. *Sedgwick R. P., Hagen K. O.* The neurological manifestations of lupus erythematosus and periarteriitis nodosa. — Bull. Los Angeles neurol. Soc., 1948, 13, 129.
45. *Soborg M., Bendixen G.* Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensitivity. — Acta med. scand., 1967, 181, 247.
46. *Sönnichsen N.* Immunosuppression bei Autoimmunerkrankungen. — Dermatol. Mschr., 1978, 164, 769—778.
47. *Sönnichsen N., Zabel R.* Hautkrankheiten — Diagnostik und Therapie. — Thieme, Leipzig, 1976.
48. *Stolmann L. P., Rosenthal D., Jaworski R. et al.* Pyoderma gangraenosum and Rheumatoid arthritis. — Arch. Dermatol., 1975, 111, 1020—1023.
49. *Thompson D. M., Main R. A., Beck J. S. et al.* Studies on a patient with leukozytoclastic vasculitis, pyoderma gangraenosum and paraproteinämia. — Brit. J. Dermat., 1973, 88, 117—125.
50. *Uehlinger E.* Die pathologische Anatomie des Morbus Boeck. — Beitr. Klinik Tuberk. spezif. Tuberk.-Forsch., 1955, 114, 17.
51. *Wurm K., Reindell H. R., Heilmeyer L.* Der Lungenboeck im Röntgenbild. — Thieme, Stuttgart, 1958.

12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В этом разделе рассматриваются заболевания, иммуногенез которых не уточнен, но в ряде случаев предполагается. Речь идет о патологических состояниях, которые часто развиваются под воздействием многих факторов. В связи с этим показания к иммуносупрессивной терапии цитостатическими препаратами в некоторых случаях оспариваются. Кроме того, здесь будут обсуждаться заболевания, при которых иммуносупрессивная терапия проводилась в незначительном числе случаев, поэтому о ее эффективности в настоящее время еще нельзя сделать определенных заключений.

12.1. ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Относительно редко встречающееся заболевание гранулематоз Вегенера (ГВ) впервые было описано Klinger в 1931 г. и в 1936 г. выделено в самостоятельную единицу F. Wegener. В последние годы случаи его, очевидно, участились [2, 10]. Для ГВ характерны следующие морфологические особенности, которые выделяются в триаду Вегенера:

1 — тяжелое некротизирующее гранулематозное воспаление слизистых оболочек носа и околоносовых пазух, глотки и гортани;
2 — генерализованный васкулит артерий и вен;
3 — некротизирующий очаговый гломерулит.

Кроме того, гранулемы могут появляться в различных органах, вследствие чего клиническая картина отличается многообразием. При острых формах ГВ некротически-язвенные процессы преобладают над гранулематозными, свойственными хроническому течению. В типичных случаях заболевание начинается с верхних дыхательных путей, среднего уха и глаз, а позднее распространяется на легкие и почки. Клинически и патологоанатомически выделяются следующие стадии:

ранняя стадия — рецидивирующие носовые кровотечения, тяжелый ринит, средний отит, экзофтальм, кератоконъюнктивит, увеит, язвенное поражение дыхательных путей;
II стадия — бронхопневмонические инфильтраты; эти гранулемы иногда ошибочно интерпретируют как туберкулез, опухолевый или метастатический процесс;
стадия генерализации — генерализованный васкулит с вариабельными органными проявлениями;
терминальная стадия — нарастающая почечная недостаточность, которая чаще всего приводит к смертельному исходу.

При лабораторных исследованиях вначале находят резко ускоренную СОЭ, диспротеинемию с увеличением содержания альфа- и гамма-глобулинов, анемию с гиперсидеринемией и эозинофилию. Часто продолжительность заболевания от начала первых симптомов составляет лишь несколько недель. По W. E. Walton (1958), который проанализировал 10 собственных и 46 случаев, описанных в литературе, средняя продолжительность жизни от появления первых симптомов составляла 5 мес, причем 80% больных умерли в течение 1-го года болезни, а 93% — на 2-м году. Случаи длительного многолетнего течения заболевания встречаются редко, о них сообщается в литературе последних лет в связи с применением иммуносупрессивной терапии. При своевременной диагностике, которая возможна лишь при использовании гистологических методов исследования (биопсия слизистых оболочек носа, бронхов, легких и почек), можно добиться ремиссии или обратного развития гранулематозных или язвенно-некротических изменений благодаря рано начатой терапии, однако заболевание всегда заканчивается летально.

На основании фазового течения заболевания можно предположить, что вначале развивается местная реакция в области верхних дыхательных путей, которая затем при соответствующей предрасположенности ведет к сенсибилизации организма. Патологоанатомические изменения можно интерпретировать как аллергически-гиперергическую реакцию немедленного (некротизирующий васкулит) и замедленного типов (гранулемы). Аутоантитела к антигенам сосудистой стенки или циркулирующие комплексы антиген—антитело, которые при отложении в эндотелии сосудов могли бы вызвать некрозы, в настоящее время выявить еще не удалось. До сих пор не подтвержден факт обнаружения аутоантител к гамма-глобулину, описанный K. Havemann (1964). Тем не менее об аутоиммунных процессах можно предполагать на том основании, что специфического возбудителя данного заболевания найти не удается. Об этом свидетельствует и успешность терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками. В клиническом и анатомическом отношениях заболевание напоминает узелковый периартериит. Однако свойственные последнему иммунные феномены (антинуклеарные факторы, клетки LE) при ГВ не выявляются. Играет ли в его этиопатогенезе ведущую роль нарушение метаболизма триптофана, до сих пор не известно [4]. Такого рода изменения находят при различных заболеваниях и расценивают их как вторичные проявления [8].

При лечении ГВ в последние годы рекомендуют применять рентгенотерапию, глюкокортикостероиды, делагил и цитостатические средства комплексно. Благодаря им удается продлить жизнь больных и ремиссию. Поэтому большое значение приобретает ранняя диагностика. Монотерапия, например глюкокортикостероидами, при ГВ малоперспективна и, по W. Küstner

Таблица 61. **Дозировка цитостатических препаратов при лечении ГВ**

Препараты	Начальная доза	Поддерживающая доза	Форма введения
Азатиоприн	200—300 мг/сут	100—150 мг/сут	внутрь
Хлорбутин	0,2—0,4 мг/кг ежедневно (12—25 мг/сут)	2—4 мг/сут	внутрь
Циклофосфан	100—200 мг/сут	50—150 мг/сут	внутрь, в/в
Метотрексат	50 мг/нед	15—25 мг/нед	в/в, внутрь

и сотр. (1971), не оправдана. На основании многолетних наблюдений методом выбора является комбинированное лечение глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами. Оно может удлинить жизнь больных. Кроме того, применяют алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан, иприт) и антиметаболиты: антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), аналоги пурина (меркаптопурин, азатиоприн), антагонисты глутамина, например, Daunomycin A (рибомицина гидрохлорид) [9].

Иммуносупрессивная терапия цитостатиками показана в любой стадии заболевания. Чем раньше она начата, тем больше шансов на ремиссию или клиническое улучшение. Цитостатическая терапия может применяться даже в терминальной стадии при нарушении функции почек. Хотя клинический диагноз должен быть подтвержден путем гистологического исследования материала, полученного при пробной биопсии, назначение комбинированной терапии еще до получения ответа оправдано, поскольку специфические изменения в ранней и поздней стадиях заболевания отсутствуют и необходимо воздействовать на неспецифический процесс.

Специфических противопоказаний к применению иммуносупрессивных препаратов, за исключением положений, указанных в разделе 3.2, по нашему мнению, **нет**, т. к. без них ГВ быстро прогрессирует и ведет к летальному исходу.

Схема лечения. В последние годы применяются алкилирующие соединения или антиметаболиты.

Глюкокортикостероиды вначале назначают в суточной дозе 100 мг (преднизолон). В табл. 61 представлена схема лечения некоторыми цитостатическими средствами, начальные дозы которых уменьшаются в период ремиссии. Параллельно снижается доза преднизолона до поддерживающей 10—20 мг/сут, но препарат применяется длительно.

Хлорбутин вначале назначают в суточной дозе 2 мг, затем ее увеличивают на 2 мг вплоть до достижения дозы 0,2—0,4 мг/кг. Поддерживающая доза после постепенного понижения на 2 мг каждые 10—14 дней и составляет 4 мг.

Метотрексат ввиду элиминации преимущественно через почки вначале следует вводить внутривенно [1] по 50 мг 1 раз в

неделю, а затем его принимают по 15—25 мг 1 раз в неделю внутрь в течение длительного времени.

Циклофосфан при ГВ используется реже, чем другие цитостатики, поэтому опыт в отношении его применения невелик. Его принимают ежедневно внутрь вначале по 100—200 мг, а при длительном лечении по 50—150 мг.

Азатиоприн в последнее время применяется чаще. Его назначают внутрь ежедневно вначале по 200—300 мг, а для длительного лечения по 100—150 мг.

В качестве примера успешного применения меркаптопурина и азатиоприна приводим следующее клиническое наблюдение.

В марте 1967 г. у 44-летнего пациента началось длительное кровотечение из десен. В апреле появились кровянистые выделения из правой половины носа, а несколько недель спустя из правого глаза, верхнее веко которого опухло. При эктропировании его было обнаружено, что кровоточит полипозное утолщение. Одновременно на правом нижнем веке выявлены 2 гранулемы Conjunctiva tarsi. В последующие месяцы наблюдалось прогрессирование полипозных разрастаний с утолщением слизистой оболочки правого верхнего века.

При гистологическом исследовании биоптата конъюнктивы между участками разрушенного эпителия обнаружена плотная изобилующая клетками гранулематозная ткань, которая содержала эпителиоидные, ретикулярные, гигантские клетки, многочисленные эозинофилы и поврежденные лейко- и лимфоциты. При специальной окраске выявлялись обильно импрегнированные серебром нити. Бактерии обнаружены не были. Был поставлен диагноз гранулематоз Вегенера.

При исследовании слизистой оболочки нижней носовой раковины также был установлен гранулематоз Вегенера.

К моменту поступления в клинику состояние больного ухудшилось. На туловище, предплечьях и голенях обнаружены петехии. Верхнее веко правого глаза было припухшим. Кроме того, выявлены изъязвления величиной с чечевицу на верхней губе слева и язва с 2-копеечную монету на IV пальце правой руки. Слизистая оболочка носа была гиперемирована и слегка кровоточила. Наиболее существенные лабораторные данные: СОЭ — 17/42 и 28/61 мм по Вестегрену, в гемограмме 18% эозинофилов, 9500 лейкоцитов/мкл; увеличение содержания альфа-2- и гамма-глобулинов при электрофоретическом исследовании белков сыворотки; С-реактивный белок 2+, LE-клетки, тесты на антинуклеарный фактор и ДНК отрицательны.

Под влиянием дексаметазона и меркаптопурина (соответственно по 12 и 150 мг ежедневно), а позднее азатиоприна быстро произошло обратное развитие инфильтратов верхнего века и язвы на пальце. Стероидный диабет удалось устранить путем уменьшения дозы дексаметазона и с помощью диетотерапии. В период приема по 1,5 мг дексаметазона и по 100 мг азатиоприна больной вдруг пожаловался на одышку, лихорадку и боли в спине. При рентгенологическом обследовании обнаружены инфильтративный процесс в нижней доле левого легкого и двусторонний плевральный выпот. Кроме того, появились признаки вовлечения в патологический процесс почек: протеинурия, лейкоцитурия и эритроцитурия. После повышения дозы иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикостероидов и цитостатиков) изменения в легких полностью исчезли, моча нормализовалась, нарушения функции почек не отмечалось.

В апреле 1968 г. появились отеки голеней, которые прошли благодаря сердечным гликозидам и диуретикам.

В октябре 1969 г. у больного развились отечность правого века и экзофтальм. На ЭКГ, которая раньше была в норме, впервые появились признаки перенесенного инфаркта миокарда. Лечение глюкокортикостероидами и азатиоприном, а также периодическое облучение правого глаза бетатроном успеха не принесли. В течение 1969—1970 гг. подобные изменения отмечались и на левом глазу.

С марта 1970 г. больной находится на амбулаторном лечении. С этого времени его состояние не ухудшалось. Глазной статус без динамики, острота зрения почти не нарушена. В течение 5 лет больной принимал по 150 мг азатиоприна, по 6 мг триамцинолона и по 400 мг изониазида ежедневно. Многократные попытки уменьшить дозу азатиоприна или отменить его приводили к резкому ухудшению состояния. Последние лабораторные показатели удовлетворительны: лейкоциты 4000/мкл, из них 53% сегментоядерные. Стероидный диабет не выявляется. Субъективное состояние больного хорошее.

Эпикриз. ГВ начался у 44-летнего больного с поражения конъюнктивы века и типичных изменений со стороны носа. Позднее присоединились акральные, легочные, реальные и кардиальные нарушения. Благодаря применению комбинированной иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками (меркаптопурином и азатиоприном) удалось добиться благоприятного эффекта, что подтверждает 7-летний период наблюдения за больным. Изменения в легких полностью исчезли. Нарушения функции почек не определяются. Правда, периодически наблюдаются рецидивы глазных поражений.

Динамическое наблюдение. В период проведения иммуносупрессивной терапии при ГВ необходимы следующие исследования:

1 — гемоглобин или гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, ретикулоциты еженедельно, позднее 1 раз в месяц;
2 — СОЭ вначале еженедельно, позднее 1 раз в месяц;
3 — моча (осадок, белок) 1 раз в месяц;
4 — АсАТ, АлАТ, билирубин, щелочная фосфатаза еженедельно, позднее 1 раз в месяц;
5 — рентгенография грудной клетки ежеквартально;
6 — клиренс креатинина ежеквартально.

Прочие контрольные исследования следует проводить в зависимости от клинической манифестации заболевания (поражения глаз, ушей и т. д.).

Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии при плохом прогнозе заболевания, которое во всех случаях кончается летально, проблематична. Здесь может идти речь о ремиссии, под которой понимают улучшение клинических и параклинических данных с обратным развитием симптомов болезни. Как успех расцениваются обратное развитие инфильтраций в легких или других органах, а также улучшение функции почек в далеко зашедшей стадии заболевания.

Особые замечания. По имеющимся в настоящее время сообщениям, поддерживающая доза препаратов в последующем применяется беспрерывно. Попытки прервать лечение глюкокортикостероидами и цитостатиками после достижения ремиссии оказываются безуспешными. Тяжелые обострения развиваются при существенном уменьшении дозы.

Аналогичные изменения наблюдаются при гранулеме средней линии, описанной в 1897 г. McBride. Гранулематозное воспаление локализуется в средостении по средней линии. Об этом заболевании сообщается главным образом в американской литературе [3, 7].

Список литературы

1. *Capizzi R. L., Bertino J. R.* Methatrexat-Behandlung der Wegenerschen Granulematose. — Ann. intern. Med., 1971, 74, 74—79.
2. *Duck H.-J., Rosenkranz M., Rogos R.* Die immunosuppressive Therapie der Wegenerschen Granulematose. — Z. inn. Med., 1971, 26, 639—643.
3. *Greenspan E. M.* Cyclophosphamide prednisone therapy of lethal midline granuloma. — J.A.M.A., 1965, 193, 74—79.
4. *Hansotia P., Peters H., Bennett M., Brown R.* Chelation therapy on Wegener's granulematosis. Treatment with EDTA. — Ann. Otol., 1969, 78, 388—393.
5. *Havemann K.* Immunologische Untersuchungen bei Wegenerschen Granulomatose mit Nachweis von Gammaglobulin-Antikörpern. — Klin. Wschr., 1964, 42, 866—870.
6. *Küstner W., Lubbers P., Uthgenannt H., Wegener F.* Die Wegenersche Granulematose. Diagnostische Probleme und klinischer Verlauf immunosuppressiver Therapie. — Schweiz. med. Wschr., 1971, 101, 1137—1140.
7. *Von Leden H., Schiff H.* Antimetabolite therapy in lethal midline granuloma. — Arch. Otolaryng., 1964, 80, 460—465.
8. *Nelius D., Bach G., Schulz J. et al.* Vitamine-B_6-Mangel bei hämatologischen Erkrankungen. — Dtsch. Gesundh.-Wesen. 1972, 27, 1111—1114.
9. *Nelius D., Stieglitz R., Klatt R.* Immunosuppressive Therapie der Wegenerschen Granulematose. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1972, 27, 1255—1257.
10. *Schneider V., Henssge R., Schuh D., Meerbach W.* Beitrag zur Kenntnis der Wegenerschen Granulematose. — Z. inn. Med., 1969, 24, 321—327.
11. *Walton W. E.* Gigant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulematosis). — Brit. med. J., 1958, 2, 265—271.
12. *Wessel G., Rübesamen M., Rössner B., Lehmann K.* Die Wegenersche Granulematose — Klinik und Therapie. 5. Symposium. Pathogenetische und klinische Probleme der Kollagenosen. April 1975, Beinhardsbrunn.

12.2. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Эти воспалительные сосудистые заболевания составляют лишь незначительную часть сосудистых процессов, но тем не менее в последние годы вызывают большой интерес. При ряде ангиитов выявлены иммунные феномены: антитела к гаммаглобулину, антинуклеарные факторы, циркулирующие антитела к сосудистой стенке, преципитаты Ig в сосудистой стенке. Правда, вопрос о том, обусловлены ли эти заболевания местными реакциями антиген — антитело, протекающими в сосудистой стенке, остается до сих пор открытым [1].

Васкулит иммунной природы классифицируются по-разному. Некоторые формы причисляются к коллагенозам [6]. P. M. Zeek и сотр. (1948) выделили наряду с височным артериитом и некротизирующие формы:

— гиперергический ангиит
— аллергически-гранулематозный ангиит
— ревматический ангиит
— узелковый периартериит.

Прогноз этих артериитов различный. Наиболее неблагоприятен он при узелковом периартериите и гранулематозном ангиите [5]. Гиперергический ангиит протекает благоприятнее. Очевидно, нарушения вызываются исключительно циркулирующими комплексами антиген—антитело при умеренном избытке антиге-

на, в то время как при узелковом периартериите антиген образуется постоянно и при попадании в кровеносное русло стимулирует образование антител (феномен Артюса), так что необратимая стадия болезни формируется быстро [2].

Аллергический, или кожный, васкулит является собирательным понятием. Острая спонтанно излечивающаяся форма доброкачественна, поэтому иммуносупрессивная терапия не нужна. При хронических васкулитах все обстоит совершенно по-другому: общепринятые методы лечения, включая глюкокортикостероиды, часто оказываются неэффективными.

При болезни Шенлейна—Геноха часто обнаруживаются иммунные комплексы в виде смешанных криоглобулинов как проявление аллергии замедленного типа. Этот васкулит характеризуется рецидивирующей пурпурой или постепенно развивающимся кожным васкулитом. При этом играют роль бактериальные антигены, поскольку течение заболевания часто улучшается после санации очагов инфекции, а также после применения антималярийных средств, например, делагила (300 мг/сут).

Особый вариант кожного васкулита с IgG—IgM-криоглобулинами в острой фазе сопровождается уменьшением образования комплемента. Холоду приписывается в этих случаях триггерная функция.

Идиопатическую форму мигрирующего тромбофлебита необходимо отграничивать от вторичных неопластических процессов, особенно в поджелудочной железе. В первом случае на переднем плане стоят признаки местного воспаления. В общем рецидивы тромбофлебита могут быть купированы обычными мероприятиями.

Узелковый периартериит длительное время рассматривали как аутоиммунное заболевание. Однако с тех пор как были обнаружены вирусы, обсуждается вирусный генез болезни, хотя по меньшей мере во II фазе заболевания вторичная реакция антителообразования на вирусный антиген может играть роль в развитии аутоиммунного процесса. Прогноз заболевания в целом серьезный. Терапия малоэффективна [4].

По собственным наблюдениям, улучшение может быть достигнуто благодаря глюкокортикостероидам. Из-за развития остеопороза и сахарного диабета их иногда приходится сочетать с меркаптопурином. Несмотря на это, заболевание прогрессирует и заканчивается летально.

Болезнь Хортона, или гигантоклеточный височный артериит, также имеет неясную этиологию. При иммунофлюоресцентной микроскопии удается обнаружить иммунные комплексы и отложения комплемента. Диагноз подтверждается при биопсии (иногда после ЭМГ). Кроме того, используются серологические (обнаружение сосудистых антител) и иммуногистохимические (выявление отложений Ig) методы исследования.

Показания к иммуносупрессивной терапии определяются особенностями течения (резистентность к терапии, острота реци-

дива) и прогнозом заболевания. При болезни Хортона цитостатические препараты используются редко. Чаще всего, как и при других васкулитах, в первую очередь применяются глюкокортикостероиды [3]. Лишь при резистентности к преднизолону или противопоказаниях к его применению используются различные цитостатические средства: меркаптопурин или азатиоприн (по 50—200 мг ежедневно) при узелковом периартериите, аллергическом васкулите Шенлейна—Геноха и типа со смешанными криоглобулинами, а также при мигрирующем флебите;
метотрексат (по 7,5—10 мг/нед парентерально) при аллергическом васкулите;
циклофосфан (по 100 мг ежедневно) при аллергическом васкулите.

При оценке эффективности терапии решающее значение принадлежит клиническим данным. Серологический феномен также учитывается. С большим интервалом можно проводить повторную биопсию мышц. Иммуносупрессивное лечение, как правило, проводится длительно, попытки прервать его часто обусловливают обострение процесса.

Мы с успехом лечили на протяжении нескольких лет больного тяжелым гранулематозным аллергическим васкулитом меркаптопурином (заболевание началось у него в возрасте 22 лет).

Список литературы

1. *Conn D.* Immunologie mechanism in systemic vasculitis. Mayo Clinic Proc., 1976, 51, 511.
2. *Emmrich R.* Zur Differentialdiagnose der Arteritis. — Z. ges. inn. Med., 1974, 29, 265—272.
3. *Goldenberg I. S.* Therapie der allergischen Vaskulitiden der Haut. Vestn. dermatol. i venerol., 1974, H. 5, 75 (russ.).
4. *Melan H., Patterson R.* Periarteritis nodosa. A remission achieved with combined prednisone and azathioprine therapy. Am. J. Dis. Child., 1971, 12, 424—429.
5. *Nelius D.* Immunosuppressive Therapie bei autoimmunbedingten Vaskulitiden. — Ber. Ges. Inn. Med., 1974, 9, 274—278.
6. *Nelius D.* Immunosuppressive Langzeittherapie bei Kollagenosen. Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1975, 30, 2262—2265.
7. *Zeek P. M., Smith C. C., Wester J. C.* Pathology and clinic evaluation of arteritis. — Amer. J. Path., 1948, 24, 889—895.

12.3. САРКОИДОЗ

Синонимы: болезнь Бека, болезнь Бенье—Бека—Шаумана, доброкачественный лимфогранулематоз, болезнь Гетчинсона, morbus Mortimer, Tenneson, синдром Лефгрена, отдельные синдромы: синдром Мелкерссона—Розенталя, синдром Хеерфордта.

Саркоидоз — генерализованное заболевание, которое поражает практически все органы; при гистологическом исследовании выявляют изменения, напоминающие туберкулез (гранулема без казеоза). В соответствии с этим может наблюдаться многообразная симптоматика. Ввиду принципиальной общности с

туберкулезом предполагается особое состояние реактивности при этом заболевании. Много раз обсуждались свойственные саркоидозу аутоаллергические реакции, однако их нельзя расценивать однозначно. Острая форма течения — синдром Лефгрена — рассматривалась уже в разделе 11.9.2.

Показания к иммуносупрессивной терапии. Подострые формы течения саркоидоза имеют хороший прогноз с возможностью спонтанного обратного развития патологических явлений. При хронических формах, напротив, развиваются большей частью необратимые изменения, причем на переднем плане стоит легочный фиброз с дыхательной и вторичной сердечной недостаточностью, с хроническим увеитом и нефрокальцинозом. В случаях гиперергической реакции на неизвестный агент при хронических формах течения, при безуспешности или противопоказаниях к глюкокортикостероидной терапии оправдано назначение иммуносупрессивных препаратов.

Рекомендации по лечению. В настоящее время применяют метотрексат (вначале по 20 мг 2 раза в неделю внутрь, спустя 3 мес по 35 мг, а затем по 7,5 мг 1 раз в 2 нед) и азатиоприн (100—150 мг/сут).

Можно попытаться комбинировать эти препараты с глюкокортикостероидами в малых дозах [1, 2].

Критерием эффективности иммуносупрессивной терапии является обратное развитие типичных признаков заболевания (увеличение лимфатических узлов, кожные изменения и др.). После лечения метотрексатом может относительно быстро наступить улучшение. Так, M. J. Lacher (1968) наблюдал у 27-летней женщины существенное улучшение состояния через 48 ч, а спустя неделю — обратное развитие увеличенных лимфатических узлов и кожных изменений.

Динамическое наблюдение. Наряду с исследованием общего числа лейкоцитов, гемоглобина или гематокрита каждые 14 дней и т. д. (см. раздел 3.3 и табл. 10) проводят рентгенологический контроль (поражение корней легких) или специальные контрольные исследования в соответствии с клиническими проявлениями заболевания.

Список литературы

1. *Krebs P., Abel H., Schönberger W.* Behandlung der Boeckschen Sarkoidose mit immunosuppressiven Substanzen. — Münch. med. Wsch., 1969, 44, 2307.
2. *Lacher M. J.* Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. — Ann. intern. Med., 1968, 69, 1247.

12.4. ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ГЕМОСИДЕРОЗ ЛЕГКИХ

Под эссенциальным гемосидерозом легких подразумевают заболевание, развивающееся преимущественно в детском возрасте и характеризующееся дегенерацией, слущиванием

и гиперплазией альвеолярного эпителия, рецидивирующими кровоизлияниями из измененных капилляров или артериол.

В результате этих процессов значительные количества неутилизируемого гемосидерина откладываются в легких. Кровопотери нередко вызывают тяжелую железодефицитную анемию. Если заболевание протекает длительно, то вследствие изменений в легких, выявляемых рентгенологически, развивается легочное сердце.

Аутоиммунный генез заболевания предполагается в связи с обнаружением отложений иммунокомплексов (IgG) вдоль базальных мембран альвеол.

Показания к иммуносупрессивной терапии. Средняя продолжительность жизни с момента постановки диагноза составляет 2,5 года [2—8]. На основании предполагаемого аутоиммуногенеза и плохого прогноза оправданы попытки применения иммуносупрессантов в любой стадии заболевания. В соответствии с этим абсолютных противопоказаний нет.

Схема терапии. По литературным данным, чаще всего применяются аналоги пурина и реже пеницилламин. Меркаптопурин вначале назначают в суточной дозе 100—150 мг, а после обратного развития симптомов ее уменьшают до 50—75 мг (спустя 6 мес). Азатиоприн применяют в дозе 3,5—4,0 (5) мг/кг; через 6 мес ее снижают до 1—1,5 мг/кг. Пеницилламин принимают по 1000 мг ежедневно.

Критериями эффективности иммуносупрессивной терапии при этом прогностически неблагоприятном страдании являются обратное развитие общей симптоматики железодефицитной анемии, а также улучшение функции и состояния легких. Выраженная ремиссия наблюдается редко. При рентгенологическом исследовании устанавливают исчезновение мелкоочаговых диссеминированных легочных инфильтраций. Ремиссия подтверждается данными биопсии.

Динамическое наблюдение. Рекомендуется часто проводить следующие контрольные исследования:

— рентгенография легких
— микроскопия мокроты
— гемоглобин
— ретикулоциты.

При наступлении ремиссии целесообразно произвести пункционную биопсию легких. Прочие методы представлены в разделе 3.3.

Особые замечания. Помимо возможного иммунного генеза заболевания, обсуждается этиологическая роль врожденных пороков развития (сосудов, эластических волокон), а также экзогенных ядов. Эти факторы необходимо тщательно исключить до начала терапии. Рекомендуется комбинация иммуносупрессантов с глюкокортикостероидами. Вначале суточная доза составляет 100 мг, а позднее меньше. Некоторые авторы считают

целесообразной альтернирующую терапию иммуносупрессивными средствами: 4 раза в неделю назначаются по 50—100 мг меркаптопурина и в остальные дни — по 50 мг глюкокортикостероидов [4].

Список литературы

1. *Björksten B., Lundmark K. M.* Imurel therapy in «autoimmune» disease states. — Acta paed. scand., Suppl., 1970, 206, 63—68.
2. *Florian J.* Zur Klinik der idiopathischen Lungenhaemosiderose des Erwachsenen. — Münch. med. Wschr., 1956, 47, 1597—1602.
3. *Morawetz F.* Kurzer Erfahrungsbericht über die Möglichkeiten einer immunosuppressiven Therapie bei Lungenkrankheiten. — Wien. med. Wschr., 1974, 124, 584—587.
4. *Schubert J. F. C., Schubert H., Neu O.* Erfolgreiche immunosuppressive Behandlung eines Kranken mit essentieller Lungenhämosiderose. — Dtsch. med. Wschr., 1969, 94, 1813—1817.
5. *Soergel K. H., Sommers S. C.* Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. — Amer. J. Med., 1962, 32, 499—506.
6. *Soergel K. H., Sommers S. C.* The alveolar epithelial lesion of idiopathic pulmonary hemosiderosis. — Amer. Rev. resp. Dis., 1962, 85, 540—544.
7. *Steiner B., Nabrady J.* Immunoallergic lung purpura treated with azathioprin. — Lancet, 1965, 1, 140—147.
8. *Sundermann A., Panzram G.* Krankheiten der Atmungsorgane. — Münch. med. Wschr., 1964, 106, 910—915.

12.5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИММУННОЙ ПРИРОДЫ

Понятие иммунный тиреоидит включает в себя ряд заболеваний щитовидной железы, при которых выявляется иммунный феномен [2]. По существу речь идет о следующих формах тиреоидита:

— хронический тиреоидит Хашимото
— первичная микседема как следствие хронического тиреоидита
— ювенильный лимфоцитарный тиреоидит
— плазмоклеточный тиреоидит
— хронический атрофический тиреоидит
— фокальный тиреоидит
— фиброзный зоб Риделя.

Подозрение на аутоиммунный генез заболевания основывается на следующих фактах:

— обнаружение органоспецифических аутоантител
— гистологическая картина
— сходство с экспериментальным иммунным тиреоидитом
— синтропия с другими аутоиммунными заболеваниями (overlapping-syndrome).

Значение имеют 3 вида антител: антитела к тиреоглобулину, микросомальные антитела к щитовидной железе, тиреоидстимулирующие иммуноглобулины.

Таблица 62. **Частота обнаружения антител к тиреоглобулину**

Заболевания	Частота выявления антител, %
Тиреоидит Хашимото	80
Первичная микседема	15—20
Базедова болезнь (титр<1 : 400)	5
Опухоль щитовидной железы	5
Зоб де Кервена	1

Антитела к тиреоглобулину выявляются при различных заболеваниях щитовидной железы, но чаще всего при тиреоидите Хашимото (табл. 62), при котором определяется также очень высокий титр микросомальных антител к щитовидной железе: 1 : 1600—1 : 25 600 [2].

Тиреоидстимулирующие иммуноглобулины представляют собой 2 вида аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона: LATS (long acting thyreoid stimulator) и LATS-P (lonl acting thyreoid stimulator protector). Наибольшее значение они имеют при базедовой болезни и при эндокринной офтальмопатии. Так как до сих пор имеется мало лабораторий, в которых могут определять LATS, то его выявление не имеет практического значения.

Показания к иммуносупрессивной терапии при таких заболеваниях возникают редко. В первую очередь применяются испытанные и безопасные методы лечения гормонами щитовидной железы. Часто быстрое обратное развитие признаков воспаления происходит при комбинации гормонов щитовидной железы с глюкокортикостероидами. Отдельные наблюдения свидетельствуют о благоприятном эффекте аналогов пурина, иногда после развития резистентности к преднизолону [1, 4]. В отдельных случаях применяют также метотрексат и хлорбутин [3].

В заключение нужно сказать, что цитостатические препараты назначаются только в исключительных случаях, а именно при тяжелом течении заболевания, не поддающемся обычным лечебным мероприятиям и глюкокортикостероидам, при их побочном действии или при противопоказаниях к ним, но прежде всего если установлен аутоиммунный генез этого страдания.

Список литературы

1. *Depisch D., Hofer R., Schatz H.* Der Einfluss von immunosuppressiver Therapie auf den Long-Acting Thyreoid Stimulator (LATS) und das klinische Bild bei Patienten mit lokalisierten Myxodem und Exophthalmus. — Wien. klin. Wschr., 1969, 81, 8—13.
2. *Doniach D., Rott J. M.* Thyroid-autoallergic disease. — In: Coombs R. R. A., Grill P. H., Lachmann P. (Ed.) Clinical aspects of Immunology. Blackwell, Oxford, 1974.

3. *Muller W.* Immunologische Schildarusenerkrankungen. — Internist, 1970, 11, 17—23.
4. *Rhomberg F., Siegenthaler W.* Erfahrungen mit der immunosuppressiven Therapie in der inneren Medizin. — Schweiz. med. Wschr., 1967, 97, 255—258.

12.6. ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА ИММУННОЙ ПРИРОДЫ

При некоторых заболеваниях сердца выявляются иммунные феномены, которые, однако, не в каждом случае свидетельствуют о нарушении иммуногенеза. Kaplan и сотр. выделили фракцию из клеточной стенки А-стрептококков, которые имеют антигенную общность с волокнами сердечной мышцы. Удалось выявить антитела, которые реагируют как с бактериальными, так и с тканевыми антигенами. Иммунофлюоресцентную реакцию с миокардиальными фибриллами удалось ингибировать антигенами клеточной стенки стрептококков. В 40—90% ревматических кардитов обнаруживались циркулирующие антитела к сердечной мышце. Поэтому мы будем рассматривать только те заболевания, генез которых неясен, но аутоиммунные феномены предполагаются, и при которых может применяться иммуносупрессивная химиотерапия.

12.6.1. Идиопатический миокардит

Синонимы: изолированный, интерстициальный, перницио-зный, гигантоклеточный, гранулематозный миокардит и миокардит Фидлера. Это заболевание неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно в возрасте 20—50 лет, характеризуется нарастающей сердечной недостаточностью. При остром течении (миокардит Фидлера) ведет к смерти в течение нескольких недель или месяцев или 1—7 лет. Клиническая картина характеризуется сердечной недостаточностью. Нередко отмечаются преходящие нарушения ритма.

Показания к иммуносупрессивной терапии. Отсутствие заболеваний, которые могут вызвать сопутствующий миокардит, а также инфекционного процесса позволяет предположить аллергический генез данного заболевания [5—7], поскольку изменения ограничиваются сердечной мышцей. Гистологическая картина напоминает саркоидоз. Возникающие некрозы сердечной мышцы, по-видимому, играют роль триггера для аутоиммунных реакций, причем не исключено, что изменения могут вызываться вирусами, токсоплазмами или медикаментами. Резистентная к терапии сердечная недостаточность и нарушение ритма вкупе с неблагоприятным прогнозом являются предпосылками для применения иммуносупрессивных средств при данном заболевании с предполагаемым иммуногенезом. При своевременной постановке диагноза в отдельных случаях удается добиться эффекта с помощью глюкокортикостероидов [4]. Предполагаемый аутоиммуногенез и благоприятные результаты лечения позво-

ляют считать целесообразным применение цитостатических препаратов [2].

Противопоказаний к иммуносупрессивной терапии, за исключением указанных в разделе 3.2, при этом тяжелом заболевании нет.

Рекомендации по лечению. В первую очередь применяют аналоги пурина: меркаптопурин или азатиоприн в начальной дозировке 2—3 мг/кг. Через 3 нед суточная доза, назначаемая внутрь, уменьшается до 100—150 мг.

Динамическое наблюдение. При идиопатическом миокардите наряду с контрольными параметрами, указанными в разделе 3.3, рекомендованы регулярное исследование ЭКГ ежедневно или 1 раз в неделю в зависимости от изменений и рентгенография грудной клетки.

Определение эффективности лечения. При столь тяжелом течении и неблагоприятном прогнозе успехом терапии считается заметное улучшение общего состояния, а именно обратное развитие признаков застоя в большом и малом круге кровообращения, нарушений сердечного ритма и симптомов воспалительного процесса (повышение температуры, СОЭ, активности аминотрансфераз, лейкоцитоз). Ремиссии наблюдаются крайне редко.

Особые замечания. При идиопатическом перикардите применяются иммуносупрессивные средства на основании рассуждений, приведенных в отношении изолированного идиопатического миокардита. В некоторых резистентных к глюкокортикостероидам случаях удается добиться хорошего эффекта благодаря азатиоприну [1, 3]. О применении иммуносупрессивных препаратов при системных заболеваниях, например коллагенозах, протекающих с поражением сердца, см. раздел. 5.

Список литературы

1. *Asplen C. H., Levine H. D.* Azathioprine therapy of steroid-responsive pericarditis. — Am. Heart J., 1970, 80, 109.
2. *Conolly D. C., Burchell H. B.* Pericarditis: A ten year survey. — Am. J. Cardiol., 1961, 7, 7.
3. *Corley C. C., Lessner H. E., Larsen W. E.* Azathioprine therapy of «autoimmune» diseases. — Am. J. Med., 1966, 41, 404.
4. *Gubbay E. R.* Idiopathic giant-cell myocarditis. — Canad. med. Ass. J., 1961, 85, 349.
5. *Kline J. K., Kline T. S., Saphir O.* Myokarditis in senescence. — Am. Heart J., 1963, 65, 446.
6. *Whithehead R.* Isolated myocarditis. — Brit. Heart J., 1965, 27, 220.
7. *Zeh E.* Die Symptome der medikamentos-allergischen Myokarditis. Allergie und Asthma, 1963, 9, 252.

12.6.2. Идиопатическая гипертрофия сердца

Этиология этого первичного заболевания миокарда, имеющего обструктивную и необструктивную формы, неясна. Гипертрофия мышцы сердца при этом не является следствием коро-

нарных, гипертензионных, легочных и клапанных изменений или врожденных аномалий развития. Прогноз плохой, часто смерть наступает через несколько лет после поражения. На переднем плане стоят признаки недостаточности кровообращения, которая часто бывает резистентной к терапии, и синдром грудной жабы. Лечение блокаторами бета-рецепторов при обструктивной форме или гликозидами и диуретиками при сердечной недостаточности лишь незначительно улучшает прогноз болезни [3]. Поэтому в некоторых случаях пытаются применить другие методы лечения.

Показания к иммуносупрессивной терапии. Некоторые признаки свидетельствуют о том, что часть случаев идиопатической гипертрофии сердца имеет аутоиммунный генез. Некоторые исследователи находили в сыворотке таких больных антитела к мышце сердца [1, 2, 4]. Так, например, T. F. Camp и сотр. (1969) в 12% случаев обнаружили в сыворотке больных антитела к сарколемме, субсарколемме и к миокардиальному волокну. У некоторых больных в гипертрофированном миокарде были выявлены гамма-глобулины [5]. Нередко в сыворотке повышены уровни IgA и IgG [3].

Неудовлетворительные результаты терапии заставили предпринять попытку лечения иммуносупрессивными препаратами: азатиоприном и Thioguanosin. Предпосылкой для такой терапии должно быть по меньшей мере обнаружение циркулирующих антител.

Рекомендации по лечению. В настоящее время вначале применяется тиогуанин в суточной дозе 80 мг. При падении числа лейкоцитов она понижается до 40 мг. В амбулаторных условиях предусматривается назначение азатиоприна по 110—150 мг ежедневно.

Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии при этом заболевании проблематична, т. к. периоды декомпенсации могут чередоваться с состоянием относительного благополучия. Наиболее целесообразным кажется использование критерия трудоспособности в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. Поэтому повышение трудоспособности можно рассматривать как успех терапии.

До сих пор мы наблюдали за 2 больными идиопатической гипертрофией миокарда, лечение азатиоприном существенного эффекта не дало.

Динамическое наблюдение. Мы считаем достаточным исследование крови 1 раз в 14 дней (см. раздел 3.3) и частую регистрацию ЭКГ. По-видимому, целесообразен и рентгенологический контроль за размерами сердца.

Список литературы

1. *Bengmark S., Friesen L., Helander E.* A cytotoxic serum factor in heart disease, especially myocarditis. — Acta allergol., 1963, 18, 479—482.
2. *Camp T. F., Hess E. V., Conway G., Fowler N. O.* Immunologic findings in idiopathic cardiomyopathy. — Am. Heart J., 1969, 77, 610—616.

3. *Nelius D., Parsi R. A., Pech H., Heublein B., Witte J. W.* Herzinsuffizienz bei Kardiomyopathien unklarer Genese unter besonderer Berücksichtigung der obstruktiven Form. V. Wiss. Tagg. Ges. f. Kardiologie u. Angiologie der DDR, 15. bis 18 Mai 1972, Berlin.
4. *Rosen R. J., Schoonmaker F., Laszlo J., Durham N. C.* Treatment of idiopathic myocardial hypertrophy with thioguanosine. — Am. Heart J., 1968, 76, 35—39.
5. *Sanders V., Ritts R. E., Jr.* Ventricular localization of gamma globulins in idiopathic disease of the myocardium. — J. Am. med. Ass., 1965, 194, 59—64.

12.6.3. Гемолитический синдром после операции на сердце

Речь идет о гемолизе вследствие операции на сердце. Чаще всего он бывает компенсированным; реже возникает выраженная гемолитическая анемия с острым или хроническим течением. Она характеризуется наличием фрагментированных эритроцитов в периферической крови. Их число, а также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) коррелируют со степенью гемолиза [1, 4].

Показания к иммуносупрессивной терапии. Сущность послеоперационного гемолитического синдрома еще неясна. В большинстве случаев предполагается внутрисосудистый гемолиз [4—6]. О внесосудистом гемолизе свидетельствуют результаты некоторых исследований с радиоактивными изотопами [2, 8]. В связи с этим нельзя исключить селезеночной деструкции эритроцитов. Предполагают, что в этиологии наряду с механическими и химическими факторами, а также с влиянием экстракорпорального кровообращения играют роль иммунные процессы. Это подтверждает положительная в части случаев проба Кумбса. Вероятно, в аутоаллергическом повреждении эритроцитов играют роль:

1 — антиэритроцитарные аутоантитела в рамках фебрильного посткардиотомного лимфоцитарно-спленомегалического синдрома;
2 — изменение антигенных свойств поверхности эритроцитов под влиянием механических и химических факторов;
3 — предрасположенность к образованию антител при ревматическом поражении сердца;
4 — гемолиз, вызываемый антителами, индуцированными медикаментами (например, пенициллином);
5 — вирусная индукция, подобная той, которая наблюдается при симптоматической аутоиммунной гемолитической анемии.

В общем, генез анемии сложен. Поэтому показания к иммуносупрессивной терапии должны ограничиваться случаями, при которых можно предположить иммунный генез.

Противопоказания к иммуносупрессивной терапии. Поскольку показания к иммуносупрессивной химиотерапии относительно ограничены, то необходимо строго следовать рекомендациям, изложенным в разделе 3.2.

Рекомендации по лечению. При обнаружении эритроцитарных антител можно предпринять попытку лечения аналогами пурина (меркаптопурином или азатиоприном). Дозировка вначале составляет 150—200 мг внутрь ежедневно. После обратного развития признаков гемолиза дозу можно сократить до 50—150 мг. Благоприятное действие оказывает комбинированная терапия с глюкокортикостероидами.

Динамическое наблюдение. Наряду с параметрами, указанными в разделе 3.3, рекомендуется исследование активности ЛДГ, числа фрагментированных эритроцитов в периферической крови и гаптоглобина I раз сначала в неделю, а затем в 2 нед.

Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии проблематична, т. к. причина гемолитического синдрома после операции на сердце во многом неясна. Успех лечения лучше всего проявляется в обратном развитии признаков гемолиза (понижение числа ретикулоцитов и фрагментированных эритроцитов активности ЛДГ, а также повышение уровня гаптоглобина сыворотки).

Определение терапевтического эффекта осложнено также тем, что могут наблюдаться спонтанные ремиссии. Кроме того, на основании даже таких параметров, как средняя продолжительность жизни эритроцитов, нельзя сделать точных заключений [3].

Особые замечания. В связи со сложностью генеза послеоперационного гемолитического синдрома каузальную терапию в настоящее время проводить невозможно. В некоторых случаях сообщается об эффективности иммуносупрессивного лечения [7, 9, 10]. Однако требуются дальнейшие исследования .

Список литературы

1. *Gehrmann G., Bleifeld W.* Chronische Hamolysen nach Implantation künstlicher Herzklappen. — Proc. 10th Congr. europ. Soc. Haemat., 1965, 2, 373. Karger, Basel — New York, 1967.
2. *Gehrmann G., Bleifeld W., Loogen F.* Mechanische Hämolyse nach Implantation künstlicher Herzklappen. — Z. Kreisl.-Forsch., 1966, 55, 25—29.
3. *Huser H. J., Rieber E. E., Berman A. R.* Experimental evidence of excess hemolysis in the course of chronic iron deficiency anemia. — J. Lab. clin. Med., 1967, 69, 405—408.
4. *Nelius D.* Hämolytisches Syndrom nach Herzoperationen. — Folia haemat., 1971, 95, 325—330.
5. *Nelius D., Heublein B., Parsi R. A.* Das hämolytische Syndrom nach Implantation künstlicher Herzklappen. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1970, 25, 2364—2367.
6. *Nelius D., Heublein B., Parsi R. A.,* Zum klinischen Bild des hämolytischen Syndroms nach Implantation künstlicher Herzklappen. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1970, 25, 2132—2135.
7. *Pirofski B.* Hemolysis in valvular heart disease. — Ann. intern. Med., 1966, 65, 373—377.
8. *Rogos R., Trenckmann H.* Beitrag zur Pathogenese des sog. Postperfusions-Syndroms. — Z. ges. inn. Med., 1969, 24, 737—741.
9. *Starr A.* Chronic hemolysis in patients with ball-valve prostheses. — J. thorac. cardiovasc. Surg., 1965, 50, 509—515.
10. *Viner E. D., Frost J. W.* Hemolytic anemia due to a defective teflon aortic valve prosthesis. — Ann. intern. Med., 1965, 63, 295—300.

13. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

13.1. ВВЕДЕНИЕ

Введение гомологичной трансплантации органов в клиническую практику является осуществлением давней мечты человечества. Из всех проводимых в настоящее время пересадок органов (почки, сердце, печень, легкие, поджелудочная железа и костный мозг) чаще всего и с бóльшим успехом производится трансплантация почек. В центре трансплантации почек урологической клиники больницы Фридрихсхайн (кафедра урологии университета Гумбольдта; директор — проф. д-р мед. наук M. Mebel) осуществлено свыше 400 трансплантаций трупных почек. 65 человек, получивших трупную почку, через 5—11 лет (к июню 1979 г.) после трансплантации живут с функционирующей почкой, а 98% всех больных с функционирующей почкой находятся в состоянии реабилитации.

Поскольку иммуносупрессивная терапия при трансплантации почки применима и при пересадках других органов, основные аспекты проблемы мы рассмотрим на этом примере.

Цель нашей книги состоит в том, чтобы на основании 10-летней практики дать рекомендации врачам, наблюдающим за больными после пересадки почки. Мы ограничились только теми основными теоретическими положениями, которые имеют значение для процесса наблюдения за больными.

Новые медикаменты и методы химической иммуносупрессии последних 10 лет не имеют решающего значения для практики и терапии после трансплантации органов. Несмотря на это, удалось добиться дальнейшего улучшения клинических параметров благодаря системному изучению результатов применения иммуносупрессивных препаратов, включая их побочные действия и осложнения.

Практические достижения получены в серологическом подборе варианта донор—реципиент и в области биологической иммуносупрессии. Продолжительность жизни почечного трансплантата у больного, не состоящего в родстве с донором, зависит от степени генетически обусловленной тканевой несовместимости. В наблюдаемой нами группе больных была достоверная разница в прогнозе в зависимости от совместимости по HLA A- и B-локусов [13], что мы учитывали при подборе наиболее оптимальных комбинаций донор—реципиент.

Подбор по HLA-D-локусу, имеющему для трансплантации, вероятно, большое значение, из-за больших затрат времени на проведение теста (3—5 дней) со смешанной лимфоцитарной культурой до сих пор невозможен. Посредством серологических

исследований с В-клетками в настоящее время удается определить HLA-DR (D related). Результаты 4 ретроспективных исследований совместимости по HLA-DR у 267 больных, перенесших трансплантацию почки [31], указывают на высокую степень зависимости успеха операции от совместимости по HLA-DR (100% выживаемости трансплантата при 2 идентичных DR-антигенах, 70% — при 1 и 56% — при неидентичных DR-антигенах). Типизация В-клеточных антигенов одновременно обещает облегчение подбора донор — реципиент вследствие сокращения числа подходящих для трансплантации почек HLA.

Трансплантация почек в принципе может быть показана любому больному в терминальной стадии почечной недостаточности, если отсутствуют противопоказания. Целью этой операции является полноценная медицинская и социальная реабилитация.

Абсолютные противопоказания:

— неоперабельные и метастазирующие опухоли (основное или сопутствующее заболевание)
— заболевания, прогноз которых исключает реабилитацию
— необратимые тяжелые повреждения других органов (например, цирроз печени).

Относительные противопоказания:

— инфекции
— сердечно-сосудистые осложнения
— язвы желудочно-кишечного тракта (анамнез)
— аномалии мочевыводящих путей
— иммунологическая несовместимость (HLA- система)
— возраст свыше 55 лет (биологическая старость)
— изменения психики больного.

Относительные противопоказания в значительной мере зависят от качества подготовки реципиента к трансплантации почки. Более подробно все диагностические и терапевтические трудности, встречающиеся при подготовке больных к операции, освещены в руководстве M. Mebel и сотр. (1978).

13.2. ПРИНЦИПЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

После трансплантации почки необходимо подавить иммунный защитный механизм реципиента против антигенов чужеродного трансплантата почки, но сохранить его способность противостоять инфекциям. Эти требования невозможно выполнить посредством неспецифической иммуносупрессии с помощью азатиоприна, циклофосфана и преднизолона. На рис. 44 упрощенно показана зависимость между дозировкой иммуносупрессивных препаратов, риском отторжения трансплантата и развитием инфекционных осложнений у больного. Там четко определены границы современной неспецифической иммуносупрессивной терапии. В отдельных случаях необходимо в соответствии с иммун-

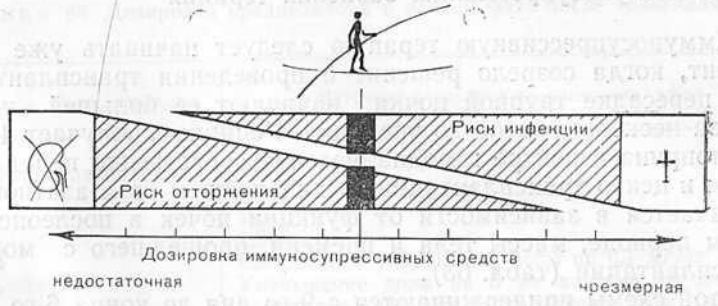


Рис. 44. Риск отторжения трансплантата почки и инфекционные осложнения у больных в зависимости от дозы неспецифических иммуносупрессантов.

ным статусом реципиента (его генетически детерминированная способность к развитию специфического иммунного ответа) использовать такие дозы медикаментов, при которых риск развития обоих осложнений будет наименьшим. Границы оптимальной дозы — это компромисс между минимальным риском отторжения и инфекции. Благодаря многократным трансфузиям крови перед трансплантацией, пересадке почки, близкой по антигенному составу, применению АЛГ и развитию иммунотолерантности в части случаев можно использовать более низкие дозы иммуносупрессивных препаратов без повышения риска отторжения. Индивидуальные дозы подбирают в зависимости от результатов иммунологических проб после трансплантации почки.

Успех трансплантации почки зависит от множества факторов, так что ни частоту осложнений, ни приживляемость трансплантата нельзя связывать только с иммуносупрессивной терапией. При ее проведении нужно учитывать подбор и подготовку донора и реципиента, способы изъятия и консервации почки, а также технику операции.

Немного можно назвать таких случаев, при которых имеются столь настойчивые показания к иммуносупрессивной терапии, как при аллогенной трансплантации органов.

Методом выбора является комбинированная терапия азатиоприном и глюкокортикостероидами. В течение последних лет изучено большое число дополнительных, отчасти альтернативных, лечебных возможностей.

Для борьбы с реакциями отторжения при трансплантации почки можно применять преднизолон, азатиоприн, циклофосфан, АЛГ, АТГ, облучение трансплантата, гепарин, кумарины, курантил, метиндол, экстракорпоральное облучение крови, Zyprоheptadine, Zyklosporin A, L-аспарагиназу, ретроплацентарный гамма-глобулиновый концентрат, ненасыщенные жирные кислоты, актиномицин D, плазмаферез, дренаж грудного протока.

Мы ограничиваемся применением первых 9 средств, используя азатиоприн и преднизолон для иммуносупрессивной базисной терапии.

13.2.1. Иммуносупрессивная базисная терапия

Иммуносупрессивную терапию следует начинать уже в тот момент, когда созрело решение о проведении трансплантации. При пересадке трупной почки начинают ее большей частью уже за несколько часов до операции. Реципиент получает 4 мг/кг азатиоприна в центре гемодиализа непосредственно перед переводом в центр трансплантации. В дальнейшем доза азатиоприна назначается в зависимости от функции почек в послеоперационном периоде, массы тела и времени, прошедшего с момента трансплантации (табл. 63).

Этой схемы придерживаются с 9-го дня до конца 6-го месяца, если уменьшить дозу не вынуждают лейкопения, патологическое положение уровня IgG или инфекционные осложнения.

Лечение реципиента почки глюкокортикостероидами начинается с момента проведения наркоза при трансплантации. Внутривенно вводятся 4 мг/кг преднизолона. В дальнейшем доза препарата уменьшается по схеме, приведенной в табл. 64.

По опыту можно сказать, что при строгой ориентации на рекомендуемые схемы дозировок в позднем периоде после трансплантации почки при многолетнем наблюдении за больным не всегда учитываются ситуации, складывающиеся в каждом конкретном случае. При неосложненном клиническом течении мы рекомендуем средние суточные поддерживающие дозы азатиоприна — 1,5 мг/кг и 0,20 мг/кг преднизолона.

При подборе индивидуальной поддерживающей дозы, по нашему опыту, целесообразно учитывать следующие данные:

— число и тяжесть предшествовавших кризов отторжения и инфекционных осложнений
— стабильность функции трансплантата (тенденции в динамике креатинина)
— фактическую функцию почек (показатель клубочковой фильтрации и протеинурия)
— гематологические изменения (особенно лейко- и тромбоцитопении)

Таблица 63. **Суточная дозировка азатиоприна (мг/кг) в ранней фазе после трансплантации почки**

Дни после трансплантации	Дозировка при диурезе	
	⩾ 1000 мл/сут	< 1000 мл/сут
В день трансплантации	4,0	4,0
1-й	4,0	1,0; при повышении диуреза до
2-й	3,5	1000 мл/сут
3-й	3,0	дозы аналогичны указанным
4—8-й	2,5	слева
9-й	2,0	

Таблица 64. **Дозировка преднизолона в ранней фазе после трансплантации почек**

Дни после трансплантации	Суточная дозировка преднизолона, мг/кг
В день трансплантации	4,0
1-й	3,0
2-й	2,0
3-й	1,9
4—12-й	Ежедневное уменьшение дозы на 0,1 мг/кг
с 13-го	Уменьшение дозы на 5 мг каждые 14 дней до индивидуальной поддерживающей дозы (в среднем 15 мг/сут)

— уровень IgG в сыворотке (понижение дозы при уровне ниже 800 мг/сут)
— нарушения функции печени (особенно с холестазом и/или с повышением активности АсАТ)
тяжелая почечная остеодистрофия (фактор, часто ограничивающий реабилитацию)
— повышенные титры кандид при иммунофлюоресцентном исследовании, цитомегаловируса в РСК
— совместимость по системе HLA (понижение дозы возможно только при 4 идентичных HLA)
— выраженный симптомокомплекс Кушинга.

Если ожидаются осложнения, то при длительном лечении и отсутствии кризов отторжения назначаются минимальные количества иммуносупрессивных препаратов. Так, можно свести к минимуму поздние осложнения, обусловленные кумулятивным органотоксическим действием химиотерапии.

Только в редких случаях пересадки почки близнеца трансплантат хорошо функционирует длительное время без применения иммуносупрессивных препаратов [35].

13.2.2. Альтернирующая терапия глюкокортикостероидами

Этот метод был применен Lange для лечения нефротического синдрома у детей, чтобы уменьшить побочные действия.

Мы начали альтернирующую терапию глюкокортикостероидами у взрослых больных, перенесших трансплантацию почки, в 1970 г. и за 6-летний период наблюдения за 68 реципиентами почки получили следующие результаты по сравнению с контрольной группой:

1 — число и тяжесть инфекционных осложнений при альтернирующей терапии значительно меньше;
2 — острая и хроническая реакция отторжения развиваются не чаще, чем при ежедневном употреблении глюкокортикостероидов;

3 — стероидный диабет развивается при альтернирующей терапии глюкокортикостероидами в 4 раза реже;
4 — уровень IgG в сыворотке понижается, но недостоверно и бывает выше, чем при ежедневном введении препарата;
5 — содержание минералов в костях у большинства больных постоянно;
6 — уровень АлАТ в сыворотке незначительно, но достоверно выше, чем в контрольной группе;
7 — у большинства больных при альтернирующей терапии исчезали симптомы синдрома Кушинга;
8 — третья часть больных после длительной альтернирующей терапии была переведена на ежедневное лечение глюкокортикостероидами. Наиболее существенной причиной были острые кризы отторжения, которые по сравнению с контрольной группой возникали не чаще.

Средняя доза преднизолона составляла 0,33 мг/кг каждые 2 дня. Выбор больных для лечения был рандомизированным. Период времени перехода от ежедневного приема глюкокортикостероидов к альтернирующей терапии составлял не менее 12 мес после операции. Этот срок необходим для определения стабильности функционирования трансплантата. Переход осуществляется путем постепенного смещения дозы 5 мг с 1-го на 2-й день на протяжении 14 дней (иногда 4 нед), вплоть до отмены преднизолона в 1-й день, а во 2-й доза составит 20—30 мг.

У некоторых больных после свободного от глюкокортикостероидов дня появлялись боли в суставах или легкие признаки болезни Аддисона. Назначение этим лицам 5 мг преднизолона в 1-й день приводило к обратному развитию симптомов. R. L. Burleson и сотр. опубликовали в 1978 г. свои данные об альтернирующей глюкокортикостероидной терапии 15 больных, получивших трансплантат трупной почки, а K. V. Rao и сотр. в 1979 г. сообщили о 65 реципиентах, которые спустя 3 года после операции получали только по 15 мг преднизолона через день на протяжении более 2 лет. Оба автора рекомендовали длительную альтернирующую терапию глюкокортикостероидами при стабильной функции почек. В обеих сериях наблюдения не отмечалось повышенного риска развития кризов отторжения. Жизнь показывает существенное преимущество этого метода в отношении значительного сокращения инфекционных осложнений. Объяснение этому явлению дают исследования D. C. Dale и сотр. (1974). На основании лейкоцитокинетических исследований удалось показать, что при альтернирующей терапии преднизолоном в день после медикаментозной паузы в отличие от постоянного лечебного режима число лейкоцитов, воспалительная реакция и период полураспада нейтрофильных лейкоцитов нормализуются. Данный вид терапии уже давно применяется в ряде центров по пересадке почек детям. Там пришли к заключению, что его преимущества превышают риск

возможных кризов отторжения. Как решающее преимущество этого метода рассматривались лучшие показатели роста у детей [22]. При альтернирующей терапии наблюдается достаточная функция почечных трансплантатов, поэтому обсуждается возможность дальнейшего уменьшения поддерживающей дозы без вреда для трансплантата.

13.2.3. К вопросу о минимальной потребности в глюкокортикостероидах

Об избыточной для индивидуума поддерживающей дозе глюкокортикостероидов можно судить по выраженности симптомокомплекса Кушинга, инфекционным и другим всем хорошо известным осложнениям. Кроме того, об этом свидетельствует понижение уровня IgG в сыворотке у большинства больных [27], так что необходимость уменьшения дозы преднизолона в среднем до 15 мг/сут осознана всеми. Как правило, этой дозы достаточно для поддержания функции трансплантата. Правомочен также вопрос о дальнейшем понижении дозы для предотвращения таких последствий, как остеопороз, стероидный диабет, гиперлипидемия и т. д.

При систематическом наблюдении за 42 больными, перенесшими трансплантацию почки [32], у которых доза глюкокортикостероидов была понижена до 10 мг/сут преднизолона, отмечено постепенное повышение частоты отторжения при понижении суточной дозы препарата с 0,6 до 0,1 мг/кг. В 50% случаев развились кризы отторжения при применении дозировок 0,25—0,30 мг/кг ежедневно в течение 12-месячного периода наблюдения. У 17 больных, получавших дозу преднизолона от 0,09 мг/кг или ниже, эти реакции не возникали. Определенных рекомендаций на основании этого исследования сделать нельзя.

H. Løkkengaard и сотр. (1976) у 19 из 192 больных, которым была пересажена трупная почка, после постепенного понижения дозы до 12,5 мг/сут через 3—5 лет после операции полностью прервали лечение преднизолоном в среднем на 11 мес. Они придерживаются той точки зрения, что спустя 3,5—5 лет после операции в большинстве случаев глюкокортикостероидная терапия может быть прервана без опасных последствий.

Наши попытки прервать терапию преднизолоном спустя 3 года после операции привели к необратимым нарушениям функции трансплантата у 3 больных. У 2 из них развился эндогенный психоз, и они самовольно прекратили прием препарата. У одной больной, получившей почку брата, преднизолон был отменен из-за множественных некрозов в костях в период стабилизации функции трансплантированного органа. Несмотря на то что у всех этих больных было 2 или 3 идентичных HLA, у них развились тяжелые необратимые нарушения функции трансплантата.

Таблица 65. **Комплексная диагностика кризов отторжения после трансплантации почки**

Исследования	Изменения при кризах отторжения
Клинические	
температура	повышена (большей частью вследствие инфекции)
артериальное давление	повышено, диастолическое ⩾100 мм рт. ст.
Трансплантат	
размеры	увеличены
шум шунтирования	уменьшается
консистенция	уплотнена
Диурез	понижен
Масса тела	увеличена
Биохимические	
Сыворотка:	
уровень креатинина	повышен до ⩾0,5 мг/100 мл
Моча:	
выведение креатинина	понижено до ⩾100 мг/сут
концентрация натрия	<50 ммоль/л
продукты распада IgG и IgA	положительная реакция (>10 мг/л)
Канальцевая энзимурия:	
содержание аланин-аминопептидазы	повышено до >15 мк/л
N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы	повышено до >15 мк/л
Протеинурия по молекулярной массе: концентрации лизоцима (14 000 дальтон)	повышена до >5 мг/л
альбумина (68 000 дальтон)	повышена до >200 мг/л
IgG (160 000 дальтон)	повышена до >10 мг/л
IgA (n·160 000 дальтон)	повышена до >10 мг/л
pH мочи	повышена >7,5
Иммунологические	
Торможение миграции лейкоцитов (в присутствии антигена донора)	спонтанное >20%
Относительное число Т-лимфоцитов	понижено >10—15% по сравнению с исходными величинами
Лимфоцитотоксические HLA-антитела к несовместимым антигенам	положительная реакция
Морфологические	
Осадок мочи (лимфоцитурия)	
Гистологическое исследование (включая иммунофлюоресцентный метод)	
Ультразвуковая В-картина	
Ангиография	
Радиоизотопные	
Изотопная нефрография	
Функциональная сцинтиграфия	

Опрос в 165 американских центрах трансплантации [37] показал, что в среднем через 2,6 года 48 больным прервали иммуносупрессивную терапию, вследствие чего кратковременно нарушилась функция трансплантата. У 9 из 16 больных, получивших малосовместимую трупную почку, трансплантат отторгся в течение 2 мес.

Эти данные убедительно доказывают, что после успешной трансплантации трупной почки нельзя прерывать иммуносупрессивную терапию (исключением являются ее тяжелые токсические осложнения). Мы рекомендуем среднюю поддерживающую дозу преднизолона 10—15 мг/сут для взрослых. Спустя 12 мес после операции при стабильной функции трансплантата можно перейти на альтернирующее лечение этим препаратом.

13.2.4. Диагноз и дифференциальный диагноз реакций отторжения

Только тщательная оценка клинических, биохимических, иммунологических, радиоизотопных и в части случаев морфологических данных позволяет с точностью диагностировать кризы отторжения на ранней стадии. Из этого уже следует, что для распознавания этих реакций специфических методов нет. Только комплексная оценка большого количества результатов различных методов исследования вносит ясность в решение вопроса о необходимости терапии.

Из большого числа применяемых у нас методов исследования (табл. 65) наиболее существенное значение имеет определение уровня креатинина сыворотки, хотя изменение ферментного состава мочи, а также результаты иммунологических проб еще раньше могут указывать на реакцию отторжения.

В дифференциальной диагностике до применения ударных доз преднизолона нужно исключить следующие причины нарушения функции почечного трансплантата:

— тромбозы артерий или вен
— острая почечная недостаточность трансплантированной почки
— инфицирование трансплантата
— разрыв трансплантированной почки
— гломерулонефрит трансплантированной почки
— образование камней в лоханке трансплантированной почки
— перегиб или стеноз мочеточника
— влияние нефротоксических медикаментов
— гипергликемия.

13.2.5. Иммуносупрессия при остром и хроническом кризах отторжения

Основной причиной недостаточности почечного трансплантата является реакция его отторжения, представляющая собой сложный процесс, в котором наряду со специфической цитотоксическ-

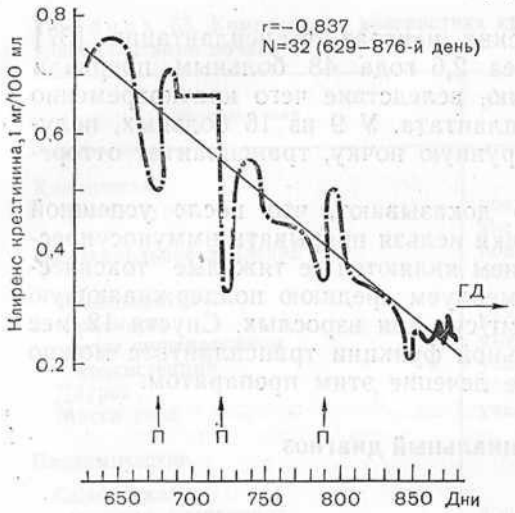


Рис. 45. Динамика функции почки при хронической реакции отторжения трансплантата.

сичностью сенсибилизированных Т-лимфоцитов участвуют другие клеточные и гуморальные иммунные механизмы. Различия в антигенном составе тканей донора и реципиента в значительной мере определяют выраженность иммунных реакций.

Цели длительной иммуносупрессивной терапии — подавить иммунные механизмы, ведущие к реакциям отторжения,— не всегда удается достигнуть. Возникающие в таких случаях острые кризы отторжения необходимо своевременно диагностировать и устранять большей частью обратимые нарушения функции почки. Встает вопрос об оптимальных эффективных дозировках преднизолона в плане профилактического и непосредственного лечения при кризах отторжения. Ретроспективное изучение результатов трансплантации почки у 1700 больных в 130 трансплантационных центрах [10] позволило сделать следующие выводы об эффективности лечения в таких ситуациях:

— лучшая выживаемость больных наблюдается при лечении глюкокортикостероидами в дозе менее 2 г, а наилучшие показатели получены при наименьшей общей дозе 800 мг, вводимой перорально
— больные, перенесшие трансплантацию почки, чувствовали себя лучше при альтернирующем лечении глюкокортикостероидами, чем при ежедневном.

Эти выводы по существу согласуются с результатами динамического исследования различных групп больных в Центре трансплантации почек при больнице Фридрихсхайн. Альтернирующее лечение ударными дозами Methylprednisolon (урбазон) (1 г) при острых кризах отторжения в ранней фазе не провоцировало их учащения, но повышало риск развития инфекций в отличие от действия этого метода с применением меньших доз преднизолона. С 1975 г. в зависимости от выраженности криза отторжения больным назначают 3—5 раз по 5 мг/кг преднизолона ежедневно внутривенно прерывистым циклом. При отсутствии эффекта мы обычно повторно вводим ударные дозы препарата 3—5 раз. Только в исключительных случаях, если не улучшается функция почки, предпринимается третья попытка.

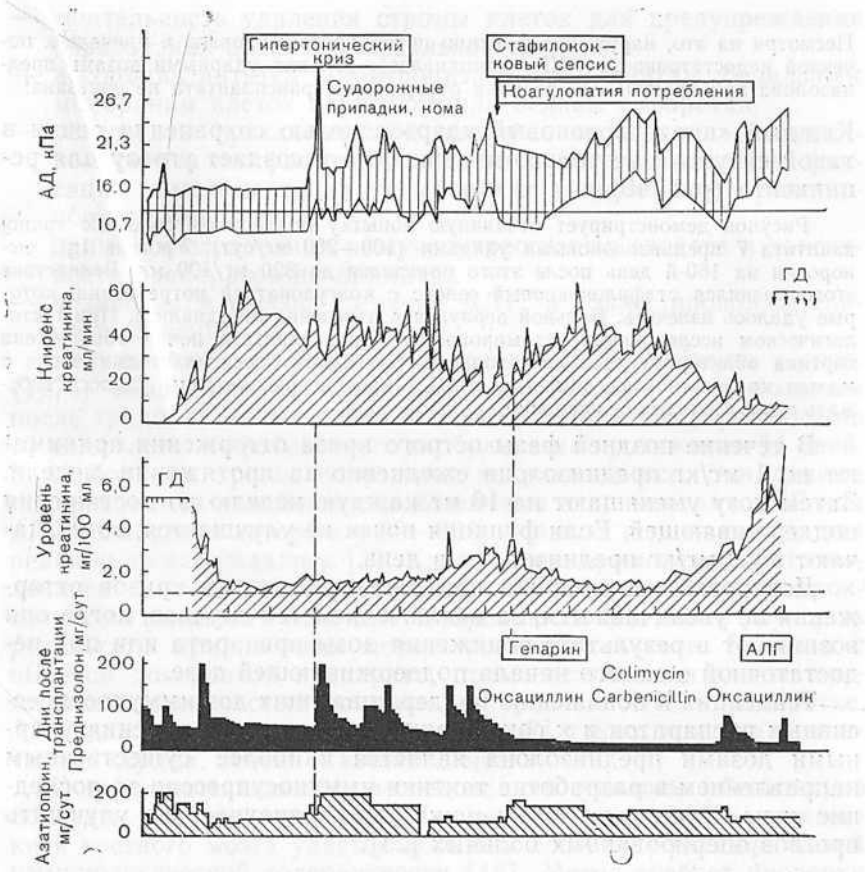


Рис. 46. Хроническая реакция отторжения трансплантата с гипертоническими кризами после пересадки трупной почки с 3 несовместимыми HLA.

При прогрессирующем повышении уровня креатинина сыворотки после 2-го и 3-го цикла лечения можно думать о хронической реакции отторжения, если исключены другие причины нарушения функции трансплантата. В этом случае показаны средние поддерживающие дозы преднизолона. Повторные циклы лечения ударными дозами препарата хотя и могут привести к кратковременному улучшению функции трансплантата, однако не предотвращают развития почечной недостаточности. Перед назначением ударных доз преднизолона нужно тщательно взвешивать необходимость и риск. Усилия сохранить трансплантат при рецидивирующей реакции отторжения посредством повторных циклов лечения ударными дозами преднизолона бессмысленны, что при динамическом наблюдении подтверждается повышением уровня креатинина (рис. 45).

Ударные дозы препарата (П) во всех трех случаях способствовали быстрому улучшению функции почек с падением уровня креатинина сыворотки.

Несмотря на это, нарушение функции почки прогрессировало и привело к почечной недостаточности (ГД — гемодиализ). Терапия ударными дозами преднизолона при хронической реакции отторжения трансплантата не показана!

Каждый «преднизолоновый удар» с целью сохранения почки в такой ситуации не только излишен, но и создает угрозу для реципиента (рис. 46).

Рисунок демонстрирует отчаянную попытку поддержать функцию трансплантата 7 преднизолоновыми ударами (100—200 мг/сут). Уровень IgG сыворотки на 160-й день после этого понизился до 320 мг/100 мл. Вследствие этого развился стафилококковый сепсис с коагулопатией потребления, которые удалось излечить. Больной вернулся в отделение гемодиализа. При гистологическом исследовании эктомированного трансплантата почки обнаружена картина облитерирующей артериопатии. Благодаря трансплантации почки с малым количеством несовместимых HLA в последующие годы удалось избежать столь тяжелых осложнений.

В течение поздней фазы острого криза отторжения принимают по 1 мг/кг преднизолона ежедневно на протяжении недели. Затем дозу уменьшают на 10 мг каждую неделю до достижения поддерживающей. Если функция почек не улучшается, то назначают по 2 мг/кг преднизолона в день.

Дозировка азатиоприна при развитии острых кризов отторжения не увеличивается, за исключением тех случаев, когда они возникают в результате понижения дозы препарата или при недостаточной с самого начала поддерживающей дозе.

Тенденция к понижению поддерживающих доз иммуносупрессивных препаратов и к сокращению числа курсов лечения ударными дозами преднизолона является наиболее существенным направлением в разработке тактики иммуносупрессии за последние годы. Благодаря этому можно будет значительно улучшить прогноз оперированных больных [25].

13.2.6. Терапия с помощью антилимфоцитарного глобулина после трансплантации почек

Несмотря на хорошую приживляемость кожных аллотрансплантатов в эксперименте на животных [36] при применении АЛГ и успешное применение лошадиного АЛГ в клинической практике при трансплантации почек [30], эффективность терапии различными препаратами АЛГ расценивается по-разному. В настоящее время существует мнение, что благодаря АЛГ можно удлинить жизнь больных, перенесших трансплантацию почки. Результаты контролируемых проспективных исследований показывают, что эффективность препаратов АЛГ зависит от следующих факторов:

— вид клеток, применяемых для иммунизации животного (лимфобласты, полученные из культуры клеток, тимоциты или их фракции)
— вид иммунизируемых животных
— способ иммунизации и взятия крови («two-pulse» — внутривенный метод или метод подкожных инъекций)

— тщательность удаления стромы клеток для предупреждения образования антител к базальной мембране
— абсорбция антител к эритроцитам, тромбоцитам, базальным мембранам клеток клубочков или белкам сыворотки
— результаты преклинической проверки активности посредством титров лимфоцитотоксичности и гемагглютинации, фиксации комплемента на тромбоцитах и торможения розеткообразования
— данные исследования иммуносупрессивных свойств и токсичности препаратов на приматах
— дозировка и способ введения АЛГ, а также продолжительность лечения.

Результаты последних исследований J. S. Najarian и сотр. (1976) обнадеживают. Они ежедневно вводили 168 больным после трансплантации почки в течение 1—8 лет внутривенно по 10 мг/кг антилимфобластного глобулина на протяжении 14 дней. У 43 больных кризы отторжения не развивались. Эти данные подкрепляются новейшими сообщениями о применении АТГ или АЛГ, благодаря которым у 80—83% больных в течение года эти реакции не наблюдались [1]. Клиническое применение приготовленного по последним требованиям высокоочищенного, нетоксичного и активного АЛГ дает возможность еще более улучшить результаты приживления почечного трансплантата. В связи с высокой дозировкой препарата, применяемого длительное время, необходим частый контроль за уровнем АЛГ в сыворотке. АЛГ повсеместно зарекомендовала себя также при трансплантациях сердца, печени и костного мозга.

В экспериментальных исследованиях удалось убедительно показать, что при помощи АЛГ и гомозиготных клеток селезенки и костного мозга удается добиться состояния специфической иммунологической толерантности [16]. Метод требует проверки для трансплантации органов в клинике.

13.3. ВЛИЯНИЕ ТРАНСФУЗИЙ КРОВИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Большой интерес представляют влияние трансфузий крови на приживляемость трансплантата перед его пересадкой и образование при этом цитотоксических антител. Общепризнано, что трансфузии крови перед операцией положительно воздействуют на приживляемость трансплантата. На основании результатов собственных исследований мы давно придерживаемся такой точки зрения, в то время как многие резко ограничивают трансфузии крови.

Однако гемотрансфузии повышают опасность сенсибилизации больного, которая может ограничить шансы на приживляемость почки, подходящей по основной антигенной характеристике. Таким образом, больному с высоким титром антител придется в 6 раз дольше ожидать подходящего трансплантата [9].

В настоящее время рекомендаций по оптимальному гемотрансфузионному режиму нет, т. к. результаты исследований противоречивы. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что 3—5 трансфузий перед трансплантацией достаточно, чтобы добиться желаемого результата. Большее число трансфузий дополнительного эффекта не дает [9].

Механизм действия трансфузий крови на приживляемость трансплантата еще неясен. Экспериментальное изучение влияния «third-party»-трансфузий крови на приживляемость трансплантата почки показывает благоприятный эффект при применении цельной крови, в то время как трансфузии эритроцитов менее действенны, чем трансфузии лейкоцитов [18].

Дискутируется вопрос об образовании при трансфузиях блокирующих антител, которые маскируют антигенные детерминанты трансплантата. Вероятно, потенциальные реципиенты трансплантата, у которых могут появляться цитотоксические антитела к определенным антигенам тканей, сенсибилизируются трансфузиями и затем отбираются посредством пробы на перекрестную совместимость. На этом основании они получат только те почки, к которым у них не возникнут цитотоксические HLA-антитела. Без трансфузий крови сенсибилизация не развивается, а проба на перекрестную совместимость будет отрицательной, несмотря на возможность образования цитотоксических антител к имеющемуся антигену. Практическое значение имеют те факты, что степень сенсибилизации к тканевым антигенам при отрицательной пробе на приживляемость трупной почки у реципиента не влияет [26] и что у больных, подвергшихся трансплантации без предшествовавших трансфузий крови, был наименьший срок жизни трансплантата [19]. Поэтому в любом случае целесообразно реципиента почки своевременно подготовить к трансплантации путем нескольких трансфузий крови.

Переливание крови в посттрансплантационном периоде может, наоборот, спровоцировать реакции отторжения, поэтому следует придерживаться следующей тактики:

— больного, перенесшего трансплантацию почки, как правило, нужно вести без трансфузий крови; если таковые необходимы, то кровь следует тщательно подбирать по группам АВ0 и Rh-фактору, а также предусматривать совместимость по HLA между донором и реципиентом крови
— в острых ситуациях необходимо использовать кровь, консервированную при низких температурах, или в исключительных случаях эритроцитарный концентрат с небольшим содержанием лейкоцитов
— по жизненным показаниям этими рекомендациями можно пренебречь
— при тяжелых инфекционных осложнениях для трансфузий лейкоцитарного концентрата применять только кровь с идентичным HLA.

13.4. РАЗВИТИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

У больных с трансплантированными органами, получающих иммуносупрессивные или цитотоксические препараты, риск развития злокачественных опухолей в 100 раз выше, чем в соответствующих возрастных группах прочего населения. По данным J. Penn (1978), у 6% больных с пересаженными органами наблюдаются новообразования de novo. Эти сведения не должны влиять на определение показаний к трансплантации почки, т. к. для больных в терминальной стадии почечной недостаточности нет другого более эффективного метода лечения. Однако каждого больного с трансплантированным органом, получающего иммуносупрессивные препараты, необходимо обследовать для исключения опухолей.

Большое значение для терапии имеют данные, систематизированные J. Penn (1978) в Международном информационном перечне злокачественных заболеваний у лиц с пересаженными органами. До мая 1978 г. им было зарегистрировано 630 типов злокачественных опухолей de novo, развившихся после трансплантации органов. У 9 больных с саркомой Капоши наступила полная, а у 2 — частичная ремиссия после отмены или уменьшения дозы иммуносупрессивных препаратов или замены азатиоприна циклофосфаном. В 58% случаев функция почечного трансплантата сохранялась. При кризах отторжения в зависимости от распространения саркомы и степени нарушения функции трансплантата рекомендуются краткосрочная терапия большими дозами иммуносупрессантов или гемодиализ [21].

Не исключено, что в развитии новообразований у лиц, перенесших трансплантацию почки, играют роль регионарные факторы. В ГДР, где произведено более 500 трансплантаций почек, при максимальном сроке наблюдения (11 лет) до сих пор не зарегистрировано ни одного случая злокачественной опухоли.

13.5. ПОВТОРНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Иммуносупрессивная терапия при повторной трансплантации почки ничем не отличается от таковой при первичной операции. Результаты повторной пересадки органа бывают наилучшими у молодых больных, не страдающих сахарным диабетом, с хорошей совместимостью трансплантата и если первый трансплантат вследствие хронической реакции отторжения оказался несостоятельным.

13.6. БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Благополучная беременность после трансплантации почки свидетельствует о потенциально хороших результатах реабилитации таких больных. Анализ 440 случаев беременности, описы-

ваемых в литературе, показал, что в половине из них дети рождались доношенными и без тяжелых осложнений; в 12% случаев наступили преждевременные роды.

Известные из экспериментов на животных пороки развития, наблюдающиеся при иммуносупрессивной терапии азатиоприном и преднизолоном у детей женщин с трансплантированной почкой, несмотря на все опасения, появлялись не чаще, чем обычно. Это объясняется низкими концентрациями активных метаболитов азатиоприна, меркаптопурина в кровотоке плода. Структурные изменения хромосом выялялись у небольшого числа обследованных детей относительно чаще, однако в течение 1-го года они претерпевали обратное развитие. Эти исследования необходимо продолжать.

Несмотря на относительно большое число детей, родившихся живыми у женщин с трансплантированной почкой (88,5% от 314 сохраненных беременностей) [24], следует помнить о возможных осложнениях после этой операции.

Осложнения у матери:

— гипертония и протеинурия
— инфекции мочевых путей и сепсис
— кризы отторжения в течение беременности (приблизительно в 9% случаев они развиваются на III триместре)
— механическое сдавление почечной лоханки беременной маткой
— обратный эффект иммунного статуса после окончания беременности
— увеличение числа злокачественных новообразований гениталий вследствие иммуносупрессии.

Осложнения у ребенка:

— хромосомные изменения
— неопределенность точек зрения в отношении возможности развития генетически обусловленных нарушений в потомстве детей
— недоношенность (почти у 20% детей, родившихся живыми)
— недостаточная масса тела новорожденного (приблизительно в 44% случаев она бывает ниже 2500 г, особенно при ограниченной функции почек матери).

Из осложнений внутриутробного развития плода на фоне иммуносупрессии нужно иметь в виду следующие обратимые, но требующие лечения в послеродовом периоде:

— патологическое понижение уровня сывороточных гамма-глобулинов
— лейкопения с нарушением функции лейкоцитов
— гипокальциемия, гипогликемия и относительная недостаточность коры надпочечников.

В общем мы советуем нашим больным воздерживаться от беременности путем применения средств, тормозящих овуляцию,

а при гепатите применять внутриматочную спираль. Женщин следует также предупреждать, что из-за длительной аменореи после трансплантации беременность часто распознают только через 2 мес. Существенным аргументом против беременности у этих больных является то, что определенного длительного прогноза в отношении функционирования трансплантата свыше 10—20 лет сделать пока нельзя. Трансплантат может отторгнуться, и возникает необходимость в проведении хронического диализа.

При настойчивом желании иметь ребенка женщина с пересаженной почкой и ее супруг должны быть своевременно информированы о всех возможных осложнениях и о том, что должно пройти не менее 12 мес после трансплантации, чтобы можно было свести к минимуму дозы иммуносупрессивных препаратов, если к этому моменту функция трансплантата и артериальное давление будут в норме.

При лечении повышенной поддерживающей дозой преднизолона нужно помнить о возможности преждевременного разрыва плодного пузыря вследствие влияния препарата на соединительную ткань и отставания ребенка в росте. Инфекции мочевых путей и гипертония у беременной женщины должны быть своевременно диагностированы и купированы.

При резистентной тяжелой гипертонии показаны медицинский аборт или преждевременные роды.

Кроме сообщения о первой беременности с благополучным исходом у больной с пересаженной печенью [33], у нас нет сведений о случаях беременности после трансплантации других органов.

13.7. ТАКТИКА ПРИ РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Вторичные заболевания или поздние осложнения иммуносупрессии, как правило, требуют изменения так называемой стандартной иммуносупрессивной терапии.

Для борьбы с осложнениями у реципиентов почки, наблюдаемых в амбулаторных условиях, разработаны соответствующие рекомендации [4]. Здесь будет сказано только о некоторых непосредственно связанных с иммуносупрессией осложнениях.

При развитии тяжелых инфекций необходимо наряду со специфическим лечением сократить дозы глюкокортикостероидов и азатиоприна, а при возникновении угрозы для жизненных функций полностью их отменить. Уменьшать дозу иммуносупрессивных препаратов можно также при развивающихся одновременно с инфекцией нарушениях функции трансплантированной почки, т. е. они большей частью бывают обусловлены инфекцией. При планировании перерыва в терапии

азатиоприном нужно тщательно взвесить ожидаемый риск и необходимость такого шага, поскольку вследствие тканевой несовместимости могут развиться необратимые нарушения функции трансплантата. При этом следует учитывать динамику общего количества лейкоцитов и лейкоцитарную формулу.

Если инфекция протекает с числом лейкоцитов ниже 2000/мкл, то азатиоприн нужно отменить. При количестве лейкоцитов 2000—4000/мкл необходимо уменьшать дозу. Для усиления иммунной защиты при понижении уровня IgG в сыворотке ниже 500 мг/100 мл показаны заместительная терапия высокими дозами (многократно по 50 мл внутривенно) человеческого гамма-глобулина, а также уменьшение дозы преднизолона до 10 мг.

Эти мероприятия зарекомендовали себя на практике. Заместительная терапия гамма-глобулином не вызывает кризов отторжения.

Быстрого улучшения при эндомикотической инфекции на фоне агранулоцитоза или тяжелой гранулоцитопении можно добиться посредством трансфузий лейкоцитов от доноров с идентичным HLA.

Далее, следует обратить внимание на то, что при лейкопении ниже 2000/мкл так называемый преднизолоновый «удар» из-за высокого риска развития инфекции противопоказан.

13.7.1. Иммуносупрессивная терапия при заболеваниях печени у лиц, перенесших трансплантацию почки

Острые и хронические гепатиты являются частыми осложнениями после трансплантации почек. Они развиваются преимущественно в процессе предшествующего лечения гемодиализом или отчасти в результате переливаний крови. Кроме того, вследствие иммуносупрессивной терапии повышается наклонность к инфекциям. Основная опасность нарушения функции печени после пересадки почки связана с развитием хронического активного гепатита (приблизительно в 6—16% случаев), который у половины больных ведет к циррозу печени. Причину его, несмотря на большое количество исследований, установить не удается.

В зависимости от этиологии острого гепатита (помимо А и В) у таких больных различают формы, вызванные вирусами цитомегалии и простого герпеса, а также приемом азатиоприна. Вопреки прежним сообщениям гепатотоксичность этого препарата как этиологический фактор гепатита после трансплантации почки подтверждается значительно реже, чем предполагалось [2].

Для иммуносупрессивной терапии пока не существенно, какова этиология гепатита в каждом отдельном случае, поскольку еще нет иммуноглобулиновых сывороточных препаратов для

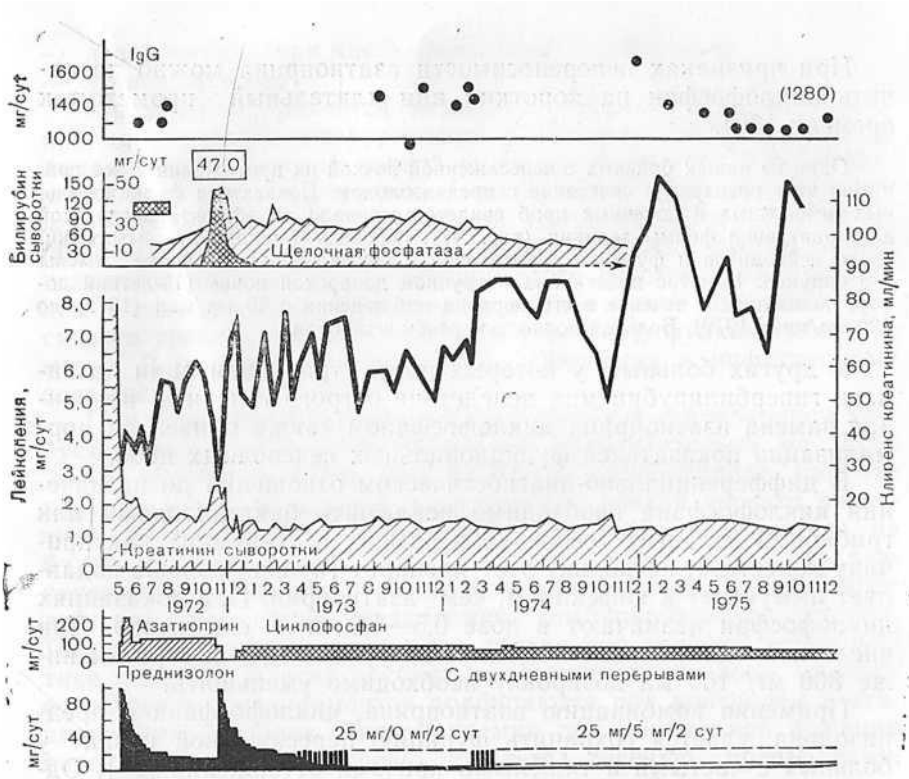


Рис. 47. Синдром холестаза (максимальный уровень билирубина сыворотки 47 мг/100 мл) и лейкопения на фоне лечения азатиоприном (125 мг/сут) через 5 мес после трансплантации трупной почки (с 1 несовместимым HLA).

целенаправленного лечения при его различных вирусных формах. Однако посредством уменьшения дозы азатиоприна можно повысить сопротивляемость инфекциям и уменьшить тем самым его гепатотоксическое действие. При персистирующем повышении уровня более 100 ЕД/л мы понижаем дозу азатиоприна с 1,5 до 1,0 АлАТ или 0,5 мг/кг постепенно каждые 4 нед, что в 30—50% случаев позволяет добиться нормализации или четкого улучшения. Полная отмена препарата при хроническом персистирующем или активном гепатите, по нашему мнению, нецелесообразна.

У женщин с пересаженной почкой при повышении уровня АсАТ или холестазе до уменьшения дозы азатиоприна нужно попытаться отменить препараты, тормозящие овуляцию. Увеличение содержания АсАТ до 500 ЕД/л может быть связано с пероральным применением контрацептивных средств. Потенциально гепатотоксичный допегит после трансплантации следует заменить другими гипотензивными препаратами.

При признаках непереносимости азатиоприна можно назначить циклофосфан на короткий или длительный промежуток времени [30].

Один из наших больных с пересаженной почкой на протяжении 7 лет принимал этот препарат в сочетании с преднизолоном. Показатели функциональных печеночных и почечных проб свидетельствовали об эффективности этой альтернативной формы терапии (рис. 47). Уровень билирубина сыворотки, число лейкоцитов и функция трансплантата нормализовались после отмены азатиоприна. Клиренс креатинина в трупной донорской почке (15-летний донор) повысился в течение всего периода наблюдения с 40 мл/мин (1972) до 120 мл/мин (1979). Больной полностью реабилитирован.

У других больных, у которых после трансплантации развилась гипербилирубинемия вследствие острого гепатита, временная замена азатиоприна циклофосфаном также привела к нормализации показателей функциональных печеночных проб.

В дифференциально-диагностическом отношении до назначения циклофосфана необходимо исключить бактериальный или грибковый холангит (особенно в рамках септицемии) как причину холестаза, поскольку этот препарат гораздо больше подавляет иммунитет к инфекциям, чем азатиоприн. При показаниях циклофосфан назначают в дозе 0,5—1,0 мг/кг ежедневно. При числе лейкоцитов ниже 400/мкл или уровне IgG сыворотки ниже 800 мг/ 100 мл дозировку необходимо уменьшить.

Применяя комбинацию азатиоприна, циклофосфана и преднизолона, удается сохранить функцию пересаженной почки у больных с частыми и тяжелыми кризами отторжения [26]. Однако это преимущество сопряжено с высоким риском развития инфекции. Поэтому такую тройную комбинацию назначают в исключительных ситуациях, т. е. она часто ведет к лейкопении, понижению уровня IgG сыворотки и инфекционным осложнениям.

13.7.2. Комбинации лекарственных средств, заслуживающие особого внимания при иммуносупрессивной терапии азатиоприном и преднизолоном

Лейкопения и кризы отторжения у больных с пересаженной почкой могут развиваться при первично правильной дозировке иммуносупрессивных средств вследствие одновременного приема медикаментов, фармакокинетически взаимно подавляющих друг друга.

На основании собственного опыта мы считаем, что **относительные противопоказания** при длительном иммуносупрессивном лечении таких больных существуют для следующих медикаментов:

— аллопуринол
— бенемицин
— фенобарбитал
— Diphenylhydantoin

— левомицетин (при числе лейкоцитов ⩽4000/мкл)
— этиловый спирт!

Аллопуринол является медикаментом выбора при умеренной или тяжелой гиперурикемии у почечных больных. Однако лицам с пересаженной почкой он не подходит, при гиперурикемии в таких случаях его можно назначать только после отмены или уменьшения дозы диуретиков (фуросемида и тиазидных производных). Азатиоприн и меркаптопурин расщепляются ксантиноксидазой. При ингибиции этого фермента аллопуринолом концентрация иммуносупрессантов в крови достигает токсичного уровня, что может вести к угнетению функции костного мозга. В результате развиваются лейкопения и инфекционные осложнения.

При сочетанном лечении аллопуринолом и азатиоприном требуется уменьшение дозы последнего приблизительно на 25%. Даже кратковременное использование аллопуринола при гиперурикемии у больных с пересаженной почкой чревато развитием инфекционнных осложнений, если доза азатиоприна не будет уменьшена (рис. 48). По нашим данным, опасность развития гиперурикемии у таких больных меньше, чем побочное действие этого плохо управляемого комбинированного лечения. Поэтому его следует применять только при тяжелой симптоматике подагры. В этих случаях поддерживающие дозы иммуносупрессивных медикаментов подбираются под контролем в стационарных условиях. Гиперурикемия при нормальной функции почек, как правило, хорошо поддается лечению препаратами, выводящими соли мочевой кислоты (Uricovac).

При комбинации аллопуринола с циклофосфаном, который не метабилизируется ксантиноксидазой, также нужно считаться с повышенной частотой развития угнетения костномозгового кроветворения [3].

Прием противосудорожных средств (фенобарбитала или Diphenylhydantoin) в процессе длительного иммуносупрессивного лечения ведет к нарушению функции трансплантированной почки [34]. В качестве причины такого осложнения обсуждается ферментативная индукция ускоренного расщепления кортикостероидов и связанная с ней неэффективность иммуносупрессии. К моменту перевода больного из отделения гемодиализа в трансплантационное отделение необходимо выбрать соответствующее противосудорожное средство, например седуксен. Ввиду повышенной склонности к судорогам, обусловленной уремией, эти препараты перед операцией, как правило, не отменяют. Поэтому при одновременном применении фенобарбитала и Diphenylhydantoin необходимо увеличить дозировку глюкокортикостероидов (по сравнению со стандартной). Подбор эффективной дозы в этом случае возможен только под контролем за уровнем кортизола плазмы. При восстановлении функции почек у больных, перенесших трансплантацию почки, нужно попытаться уменьшить дозу противосудорожных препаратов под контролем

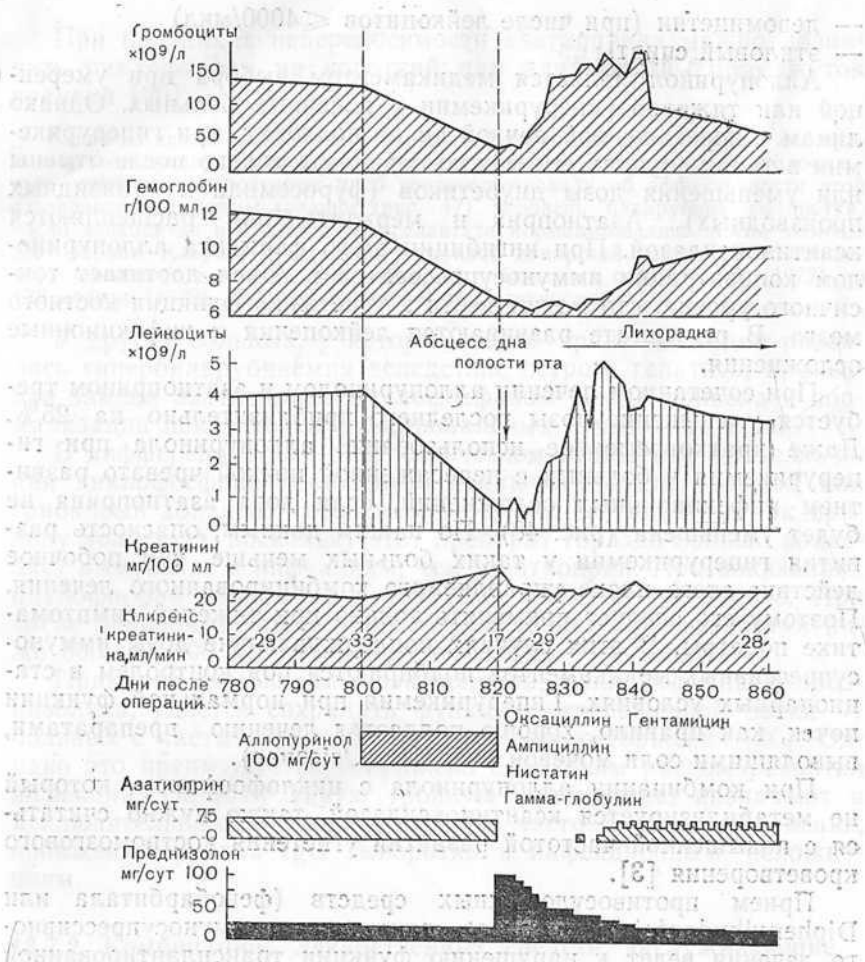


Рис. 48. Тяжелая лейкопения, тромбоцитопения и анемия после комбинированного лечения аллопуринолом и азатиоприном в течение 20 дней при гиперурикемии после трансплантации почки.

за ЭЭГ. По-видимому, на том же основании запрещено назначение таким больным снотворных средств, содержащих барбитураты.

Наряду с этиловым спиртом и некоторыми другими медикаментами, которые посредством микросомальной ферментативной стимуляции могут ускорить расщепление чужеродных веществ в печени, нужно по возможности избегать применения антитуберкулостатика бенемицина после пересадки почки, т. к. он путем индукции печеночных ферментов может вызвать отторжение трансплантата [4].

О влиянии слабительных средств на резорбцию иммуносупрессантов известно мало, во всяком случае не следует назна-

чать их систематически при запорах, большей частью достаточно уменьшения дозы диуретических препаратов и заместительной терапии калием.

13.8. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

После выписки из центра трансплантации больной переводится в систему диспансерного обслуживания, организация и построение которой едины для всей ГДР [14]. Целью амбулаторного обслуживания является медицинская и социальная реабилитация лиц, перенесших трансплантацию органа. Для этого требуются централизованное регулирование лечения и высокоспециализированная диагностика при одновременно децентрализованном врачебном наблюдении в рамках базисной программы по месту жительства больного. На основании этих задач диспансерное обслуживание имеет следующее организационное построение.

Центральный трансплантационный диспансер при поликлинике Шарите в содружестве с главным центром трансплантации почек при больнице Берлин-Фридрихсхайн выполняет функцию консультативного центра ГДР. Центральный трансплантационный диспансер одновременно является региональным центром обслуживания центральных областей. Для северных и южных областей существуют региональные трансплантационные центры в Ростоке и Галле. Регулярные контрольные исследования осуществляются местными диспансерами при центрах гемодиализа или лечащими врачами по месту жительства больных.

Исследования должны проводиться каждые 14 дней, а в зависимости от состояния здоровья больного через 1—6 нед.

При длительном наблюдении за больными себя оправдали следующие программы исследований: базисная, минимальная, 1-я дополнительная программа при подозрении на инфекцию, 2-я дополнительная программа при кризах отторжения, 3-я дополнительная программа при остеопатии, программа самонаблюдения больного.

Базисная программа

1. Контрольный интервал 2—3 нед*.

Обследование проводится в региональном трансплантационном или нефрологическом диспансерах при центре гемодиализа по месту жительства больного.

---

* Длительность интервала между исследованиями в региональном трансплантационном диспансере определяется в зависимости от времени, прошедшего с момента трансплантации, стабильности функции почек, клинического статуса больного, а также возможности проведения промежуточных исследований в местных диспансерах при центрах гемодиализа.

Клинические исследования: контроль за артериальным давлением и массой тела, относительное измерение величины и аускультация трансплантата.

Сыворотка: креатинин, азот мочевины, Na, K, АлАТ, щелочная фосфатаза, билирубин, глюкоза.

Кровь: гемоглобин/гематокрит, СОЭ, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула.

Моча: креатинин, Na, белок и глюкоза в суточной моче, pH, бактериологическое исследование (посев средней порции мочи), осадок.

Клиренс креатинина.

2. Контрольный интервал 3 мес.

Ca, P и мочевая кислота в сыворотке и суточной моче; общий белок, электрофорез белков, австралийский антиген, железо, количественное определение IgG, холестерина, триглицеридов сыворотки.

3. Контрольный интервал 6 мес.

Суточное содержание сахара в крови.

Исследование на токсоплазмоз: проба Сейбина — Фельдманна и РСК.

Иммунофлюоресцентное исследование на грибы кандида.

Исследование на вирус цитомегалии (РСК).

Ультразвуковая томограмма трансплантата.

4. Контрольный интервал 12 мес.

Офтальмологическое и гинекологическое обследование.

Рентгенография грудной клетки в двух проекциях, черепа, ключиц, кисти, бедра, таза и поясничного отдела позвоночника.

ЭКГ (уролитиаз? холелитиаз?)

Определение минерального состава костей.

Гепатозонография.

Определение трудоспособности (реабилитация и улучшение самочувствия).

Минимальная программа

Применяется как промежуточное контрольное исследование в исключительных ситуациях (например, перед отпуском, поездкой за границу).

Клиническое обследование.

Сыворотка: креатинин, K, Na и АлАТ.

Кровь: лейкоциты, гемоглобин/гематокрит.

Моча: белок и сахар.

1-я дополнительная программа при подозрении на инфекцию

Исследование клинического статуса (ежедневно).

Обследование урологом, терапевтом, гинекологом, стоматологом и отоларингологом.

Бактериологическое исследование венозной крови (при подозрении на сепсис несколько раз ежедневно), мокроты и мазков из носоглотки, средней порции мочи, желчи и кала; поиск туберкулезных бацилл в мокроте и моче (посев и заражение животных).

Микологическое исследование (микроскопическое и путем посева) венозной крови, мочи, желчи, мокроты и бронхиального секрета.

Серологическое исследование на листериоз, лептоспироз, бруцеллез, Pneumozystis carinii, вирусы инфлюэнцы, параинфлюэнцы, цитомегалии, австралийский антиген.

Определение уровней IgG, IgA, IgM сыворотки.

Контроль за ЭКГ.

Исследование спинномозговой жидкости: цитологическое, бактериологическое, микологическое; посев на туберкулезную палочку, исследование на листериоз, количественное определение белка и глюкозы, иммуноэлектрофорез.

Ультразвуковая зонография трансплантата почки (обструкция, нефролитиаз, абсцесс?).

Сцинтиграфия почек (абсцесс, инфаркт почки?).

Рентгенологическое обследование: урография (обструкция, перегиб мочеточника, пиелонефрит?), холангиоцистография; рентгенография околоносовых пазух (синусит?), скелета (остеомиелит?); компьютерная томография.

2-я дополнительная программа при кризах отторжения

При подозрении на реакцию отторжения необходимо исключить другие наиболее частые причины ухудшения функции трансплантата (особенно инфекцию). Для этого в зависимости от конкретной ситуации применяются следующие методы: 1 — инфузионная урография (под защитой 50 мг преднизолона); 2 — изотопная ренография (сравнение с данными предшествовавшего исследования); 3 — иммунологические тесты; 4 — сцинтиграфия почек; 5 — реновазография; 6 — биопсия почечного трансплантата (микроскопическое и иммунофлюоресцентное исследование); 7 — ультразвуковая томография трансплантата; 8 — определение уровня ренина в периферической венозной крови; 9 — детальное исследование свертывающей системы крови (гиперкоагулопатия?).

3-я дополнительная программа при остеопатии

При подозрении на костные осложнения в дополнение к базисной программе проводятся следующие исследования: 1 — определение содержания щелочной фосфатазы в костях; 2 — определение уровня гидроксипролина в сыворотке и моче; 3 — вычисление коэффициента канальцевой обратной резорбции фосфата; 4 — инфузионная проба с кальцием; 5 — гистология костей (трепанобиопсия подвздошного гребня); 6 — определение паратгормона.

Таблица 66. **Степени реабилитации (по регистрации Европейского общества гемодиализа и трансплантации) 175 больных с функционирующим трупным трансплантатом почки, лечившихся в Центре трансплантации почки Берлин-Фридрихсхайн, к 31.12.1978**

Степень реабилитации	Число больных
1. Трудоспособен, работает по специальности	65 (31,14%)
2. Трудоспособен, работает неполный день	106 (60,57%)
3, 4. Трудоспособен, но не может работать по специальности	1 (0,57%)
5. Трудоспособен, живет дома, в состоянии обслуживать себя	1 (0,57%)
6. Не способен обслуживать себя	2 (1,14%)

Программа самонаблюдения больным: 1 — масса тела; 2 — артериальное давление; 3 — температура тела; 4 — аускультация почечного трансплантата; 5 — пальпаторное определение величины и консистенции трансплантата; 6 — наблюдение за окраской мочи; 7 — определение глюкозы в моче с помощью индикаторных полосок.

13.9. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Эффективность иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки определяется по длительности полной медицинской и социальной реабилитации больного [28]. В международном масштабе для этого вычисляют показатель выживаемости больных и почечных трансплантатов [7]. Кроме того, имеет значение характеристика результатов реабилитации у больных с функционирующим трансплантатом, т. к. осложнения иммуносупрессивной терапии могут влиять на пригодность к профессии и трудоспособность (табл. 66).

У наших больных, перенесших трансплантацию почки, несмотря на многочисленные проблемы, неспецифическая иммуносупрессивная терапия в большинстве случаев помогает добиться очень хорошей медицинской и социальной реабилитации.

Список литературы

1. *Alexandre G. P. J., Squifflet J. P., Pirson Y. et al.* Comparison of results of ALC therapy in primary human cadaver renal allografts. — Abstracta Amer. Soc. Transplant. Surg., 1979, 20.
2. *Anuras S., Piros J., Bonney W. W. et al.* Liver disease in renal transplant recipients. — Arch. intern. Med., 1977, 137, 42.
3. *Boston* Collaborative Drug Surveillance Program Allopurinol and cytotoxic drugs. Interaction in relation to bone marrow depression. — J.A.M.A., 1974, 227, 1036.
4. *Buffington G. A., Comingues J. H., Piering W. F. et al.* Interaction of rifampin and glucorticoids. — J.A.M.A., 1976, 236, 1958.

5. *Burleson R. L., Scruggs B. F., Brennan A.* Successful immunosuppression of renal allograft recipients with alternate day steroid therapy. — Clinical Nephrology, 1978, 10, 87.
6. *Cho S., Cohen J. J., Harrington J. T.* Cessation of immunosuppressive therapy following successful renal transplantation. — Abstr. Amer. Soc. Nephrol., 1978.
7. *Combined* Report on regular dialysis and transplantation in Europe, IV, 1973. Proc., 11th Congr. EDTA 1974.
8. *Dale D. C., Fauci A. S., Wolff S. M.* Alternate-day prednisone. Leukocyte kinetics and susceptibility to infections. — New Engl. J. Med., 1974, 291, 1154.
9. *Feduska N. J., Vincenti F., Amend W. J. et al.* Do blood transfusions enhance to possibility of a compatible transplant? Transplantation, 1979, 27, 35.
10. *Kumar P., Leech S. H., Gonzalez F. M., Kodlin D.* Antirejection treatment with steroids in cadaver transplantation — A survey of hospitals. — Dialysis and Transplantation, 1978, 7, 1231.
11. *Løkkegaard H., Thaysen J. H.* Permanent withdrawal of prednisone in necro-kidney transplantation. — Abstr. EDTA, 1976, 13, 19.
12. *Matas A. J., Simmons R. L., Kjellstrand C. M. et al.* When should the third renal transplant rejection episode be treated? — Ann. Surg., 1977, 186, 104.
13. *Mebel M., Scholz R., Natusch R. et al.* Complications after cadaveric kidney transplantation and histocompatibility. Abstracta XIIth Congr. EDTA, 1976, 104.
14. *Mebel M., Janisch W., May G. et al.* Nierentransplantation — Leitfaden zur Verfahrensweise. Herausgegeben im Auftrage des Ministeriums für Gesundheitswesen der DDR, Leitzentrum für Nierentransplantation der DDR, NTZ-Berlin, Dez. 1978.
15. *Mebel M., Janisch W., May G., Topel W. R.* Voraussetzungen und organisatorische Probleme der Nierentransplantation. — In: Allgemeine und Spezielle Urologie. Band 11 (Hrsg.: Heise, Hienzsch, Mebel, Krebs), Thieme, Leipzig, 1979.
16. *Manaco A. P.* Progress in imunosuppression. — Dialysis and Transplantation, 1978, 7, 138.
17. *Najarian J. S., Simmons R. L., Condie R. M. et al.* Seven years' experience with antilymphoblast globulin for renal transplantation from cadaver donors. — Ann. Surg., 1976, 184, 352.
18. *Obertop H., Bijnen A. B., Vriesendorp H. M. et al.* Prolongation of renal allograft survival in DLA-tissue typed beagles after third party leucocyte erythrocyte transfusions. — Europ. Surg. Res., 1979, 11, Suppl. 2, 91.
19. *Opelz G., Terasaki P. I.* Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. — New Engl. J. Med., 1978, 299, 799.
20. *Penn I.* Malignancies associated with immunosuppressive or cytotoxic therapy. — Surgery, 1978, 83, 492.
21. *Penn I.* Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. — Transplantation, 1979, 27, 8.
22. *Potter D. E., Holliday M. A., Wilson C. J. et al.* Alternate-day steroids in children after renal transplantation. — Transplant. Proc., 1975, VII, 79.
23. *Rao K. V., Andersen R. C., O'Brien T. J. et al.* Steroid requirements in the late post transplant period. — Abstracta Amer. Soc. Transplant. Surg., 1979, 19.
24. *Rudofph, Jane E., Schweizer R. T., Bartus S. A.* Pregnancy in renal transplant patients. — A review. — Transplantation, 1979, 27, 26.
25. *Salvatiera O., Potter D., Cochrum K. C. et al.* Improved patient survival in renal translantation. — Surgery, 1976, 79, 166.
26. *Scholz D.* Einflussfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben in der Spätphase nach Nierentransplantation unter besonderer Berücksichtigung der Histokompatibilität im HLA-System. Promotion B, Humbolt-Universitat Berlin, 1977.
27. *Scholz D., Blauärmel O., Mebel M.* Immunoglobulin-G-Serumspiegel, immunsuppressive Therapie und Infektionen im mehrjährigen Verlauf nach Nierentransplantation. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1972, 34, 102.

28. *Scholz D., Mebel M.* Rehabilitation nach Nierentransplantation. — Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1981, 36, 1500.
29. *Sheriff M. H. R., Tayha T., Lee H. A.* Is azathiprine necessary in renal transplantation? — Lancet, 1978, 2, 118.
30. *Starzl T. E., Penn I., Schroter G. et al.* Cyclophosphamide and human organ transplantation. — Lancet, 1971, 70.
31. *Terasaki P. I., Ayoub G., Opelz G., Park M. S.* HLA-Dr-matched transplantation, 1978, 7.
32. *Turcotte J. G., Dickerman R. M., Harper M. L.* Minimum steroid requirements in the late post-transplant periode. — Transplant. Proc., 1975, VII, 83.
33. *Walcott W. O., Derick D. E., Jolley J. J., Snyder D. L.* Successful pregnancy in a liver transplant patient. — Am. J. Obstet. Gynec., 1978, 132, 340.
34. *Wassner S. J., Malekzadeh M. H., Pennisi A. J. et al.* Allograft survival in patients receiving anticonvulsant medications. — Clinical Nephrology, 1977, 8, 293.
35. *Weil R., Schröter G. P. J., West J. C., Starzl T. E.* A 14-year experience with kidney transplantation. — World J. Surgery, 1977, 1, 145.
36. *Woodruff M. F. A., Anderson N. A.* Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocyte serum on the survival of skin homografts in rats. — Nature, 1963, 200, 702.
37. *Zoller K. M., Cho S., Cohen J. J., Harrington J. T.* Cessation of immunosuppressive therapy following successufl renal transplantation. — Abstr. Congr. Amer. Soc. Nephrol., Washington, Nov. 1978.

14. РЕЗЮМЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Иммуносупрессивная терапия не оправдала всех надежд по ряду веских обстоятельств:

— современная химиотерапия является не селективной, а неспецифической
— аутоиммунный генез подтвержден не при всех заболеваниях или частично
— иммуносупрессивную терапию часто начинают лишь в далеко зашедшей стадии заболевания

Несмотря на это, иммуносупрессивная терапия, применяющаяся в клинической практике всего лишь 15 лет, позволила осуществить пересадку органов, в частности почек. При ряде других заболеваний она также расширила терапевтические возможности. При этом успех иммуносупрессивной терапии почти пропорционален «степени частоты» аутоиммунных заболеваний. Несмотря на многие нерешенные вопросы в отношении показаний, механизмов действий и опасностей мутагенного и тератогенного свойств препаратов, предпочтение в настоящее время отдается ряду цитостатиков. За исключением прицельных сравнительных исследований с рандомизированным использованием ограниченного ряда препаратов, следует опираться на эти испытанные медикаменты.

Лечение часто приходится проводить длительно: годами, если не всю жизнь. Однако этот тезис не является абсолютным, т. к. определенные заболевания протекают фазово и могут заканчиваться выздоровлением. При отмене препарата возможны рецидивы или ухудшения, а иногда, наоборот, эффект закрепляется. Кто может предвидеть исход в каждом конкретном случае? Поэтому часто приходится подбирать по возможности минимальную поддерживающую дозу медикамента.

Как правило, применяется комбинированное лечение. Особенно часто прибегают к одновременному назначению с глюкокортикостероидом (благоприятная комбинация иммуносупрессантов) антибиотиков и туберкулостатиков (для профилактики инфекционных осложнений) и препаратов, тормозящих овуляцию.

Показания к иммуносупрессии в будущем, конечно, изменятся. Некоторые заболевания будут исключены, а другие включены в круг показаний. В общем, по современным представлениям, можно сказать, что цитостатические препараты для иммуносупрессии показаны и эффективны при следующих заболеваниях:

— кровь: аутоиммунный гемолитический синдром, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Таблица 67. **Пересчет применяемых в книге старых единиц на новые**

Вещество	Старые единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ
Активность ферментов	ЕД/л	10,0	нкат/л
Альбумин	г/100 мл	10,0	г/л
Белок общий	г/100 мл	10,0	г/л
Белковые фракции (электрофорез)	г/100 мл	10,0	г/л
Билирубин	мг/100 мл	17,1	мкмоль/л
Гаптоглобин	мг/100 мл	10,0	мг/л
Гематокрит	%	1,0	%
Гемоглобин	г/100 мл	0,62	ммоль/л
Глюкоза	мг/100 мл	0,55	ммоль/л
Железо	мкг/100 мл	179,10	нмоль/л
Иммуноглобулины	мг/100 мл	0,01	г/л
Креатинин	мг/100 мл	0,880	ммоль/л
Холестерин	мг/100 мл	0,026	ммоль/л

— соединительная ткань: ревматоидный артрит, системная красная волчанка
— сосуды: гранулематоз Вегенера
— кожа: псориаз обыкновенный, пузырчатка
— печень: хронический активный гепатит
— желудочно-кишечный тракт: язвенный колит
— нервная система: Myasthenia gravis, рассеянный склероз.

Назначать цитостатики для иммуносупрессии следует в стационарных условиях в специализированных отделениях. В настоящее время наиболее часто употребляется азатиоприн. Однако это не исключает широкого применения и других цитостатиков, прежде всего алкилирующих соединений.

При выборе параметров для динамического исследования учитываются побочные действия медикаментов (особенно на гемопоэз), особенности основного заболевания, а также иммуносупрессии (определение иммунного статуса).

Целый ряд вопросов, например о длительности иммуносупрессивной терапии, должны быть решены в будущем. Для этого необходимы рандомизированные исследования. Особенное значение придается разработке методов получения прицельной и специфической толерантности по отношению к антигенам или антигенным реакциям. А пока необходимо совершенствовать современные клинические методы лечения. Однако в каждом случае нужно добросовестно и критически сопоставлять ожидаемый успех и опасность этого активного и еще во многом неясного метода лечения.

167639
ADTI
AXB.-RESURS MARKAZI
INV № 4036
БИБЛИОТЕКА
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСК. ИНСТИТУТА
г. Андижан