

© Мормоль І.А., Борзих О.А., Герасименко Н.Д., Есану К., Озарчук Л.П.

УДК: 616.5-002:616.1-085

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.5-6.02>

УРАЖЕННЯ КРОВОТВОРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРОЇ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ МІКОФЕНОЛАТОМ МОФЕТІЛОМ

Мормоль І.А.¹, Борзих О.А.¹, Герасименко Н.Д.¹, Есану К.¹, Озарчук Л.П.²¹Полтавський державний медичний університет²Комунальне підприємство «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», м.Полтава

У статті представлений клінічний випадок застосування мікофенолату мофетіла у пацієнтки з високою активністю перебігу системного червоного вовчаку (СЧВ) та пригніченням системи кровотворення. У хворой спостерігались всі характерні ознаки тяжкого перебігу СЧВ з розвитком апластичної анемії тяжкого ступеня, яка визначала ступінь тяжкості перебігу захворювання (постійна висока активність захворювання, значне зниження кількості формених елементів всіх паростків кровотворення (нормоцитарна нормохромна анемія, лейкопенія з нейтропенією, тромбоцитопенія) на фоні терапії глюкокортикостероїдами (ГКС), вираженість клінічних симптомів, найбільше з боку дихальної системи, нирок, шкіри. Ураження кровотворної системи характерне для таких пацієнтів та переважало в клінічній картині хвороби і стало безпосередньою причиною звернення за медичною допомогою. Призначення мікофенолату мофетіла до базової терапії ГКС призвело до зниження активності проявів основного захворювання, попередження розвитку можливих ускладнень та в подальшому сприяло досягненню клініко-лабораторної ремісії. Клінічною особливістю даного випадку є ефективне застосування мікофенолату мофетіла у хворой з високою активністю перебігу СЧВ та постійним виникненням важкого ускладнення – анемії тяжкого ступеня, на фоні терапії ГКС. За даними літератури, застосування мікофенолату мофетіла дає позитивний клінічний результат у лікуванні таких хворих: зменшуючи активність перебігу основного захворювання, запобігаючи виникненню ускладнень, подовжуючи період клініко-лабораторної ремісії. Такий підхід покращить якість життя пацієнтів даної групи із додатковою перевагою зменшення навантаження на охорону здоров'я через зменшення частоти госпіталізацій пацієнтів із важким перебігом СЧВ.

Ключові слова: системний червоний вовчак, важкий перебіг, анемія, лікування, мікофенолат мофетіл.

LESIONS OF THE HEMATOPOIETIC SYSTEM IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL

Mormol I.A., Borzykh O.A., Gerasimenko N.D., Esanu K., Ozarchuk L.P.

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Municipal institution "City clinical hospital # 1 of Poltava city council"

The article presents a clinical case of the use of mycophenolate mofetil in a patient with high activity of systemic lupus erythematosus (SLE) and suppression of hematopoietic systems. The patient had all the characteristic signs of a severe course of SLE with the development of a complication - severe anemia (frequent exacerbations of the main disease, a significant and constant decrease in the number of erythrocytes and the level of hemoglobin in the general blood test against the background of glucocorticosteroid therapy, the severity of clinical symptoms). Damage to the hematopoietic system is characteristic of such patients and prevailed in the clinical picture of the disease and became the direct reason for seeking medical help. The appointment of mycophenolate mofetil made it possible to reduce the activity of manifestations of the main disease, reduce the development of possible complications, and in the future achieve clinical and laboratory remission. The clinical feature of this case is the effective use of mycophenolate mofetil in a patient with high activity of the course of SLE and the constant occurrence of a severe complication - severe anemia, against the background of glucocorticoid therapy. Damage to the hematopoietic system in the patient prevailed in the clinical picture of the disease and became the direct reason for seeking medical help. According to the literature, the use of mycophenolate mofetil in patients gives a positive clinical result in the treatment of such patients: reducing the activity of the course of the main disease, preventing complications, extending the period of clinical and laboratory remission. This approach will improve the quality of life of patients with this group of diseases with the additional advantage of reducing the burden on health care due to the reduction in the frequency of hospitalizations of patients with severe SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, severe course, anemia, treatment, mycophenolate mofetil.

Системний червоний вовчак (*lupus erythematosus*) — захворювання сполучної тканини, що проявляється ураженням ряду органів та систем [1]. Захворюваність і поширеність значно відрізняються в різ-

них регіонах Земної кулі, залежать від статі, віку, расової та етнічної приналежності. Наприклад, у різних штатах США захворюваність коливається від 1,0 до 7,6 випадка на 100 тис. населення на рік, а пошире-

*Цитування при атестації кадрів: Мормоль І.А., Борзих О.А., Герасименко Н.Д., Есану К., Озарчук Л.П. Ураження кровотворної системи у хворой на системний червоний вовчак та ефективність лікування мікофенолатом мофетілом // Проблеми екології та медицини. – 2022. – Т. 26, № 5-6. – С. 7-10.

ність - від 53,3 до 149,5 хворого на 100 тис. населення (в середньому - 81,1). У Великій Британії ці показники становлять 4,9 та 65,0 відповідно [3]. В Україні захворюваність становила всього 0,7 випадка на 100 тис. осіб, а поширеність - 17,1 на 100 тис. населення, що значно нижче світових показників [4,7]. Перебіг захворювання із періодами загострень і ремісії буває у 10-40% хворих, спостерігаються тривалі (>1 року) ремісії або періоди без загострень, проте у приблизно 70% хворих, незважаючи на досягнення початкової ремісії або низької активності хвороби, розвиваються загострення [5,8].

Медико-соціальне значення СЧВ визначається не лише його поширеністю і тенденцією до подальшого збільшення кількості хворих, але і тяжкістю процесу та розвитку незворотних ускладнень, маючи хронічний прогресуючий перебіг [3]. При СЧВ вражаються найбільше система кровотворення (50-85%) та шкіра (55-90%), опорно-руховий апарат (80-90%), слизові оболонки (7-40%), органи дихання (15-50%), серцево-судинна система (50-80%), шлунково-кишковий тракт (50%), нирки (35-90%), центральна нервова система (10-80%), ретикуло-ендотеліальна система (15-20%) [6,9].

За даними літератури та клінічних спостережень анемія - один з найбільш частих проявів СЧВ, який посилює тяжкість перебігу основного захворювання та в значній мірі ускладнює його лікування [7,9,10,11,].

Діагностика СЧВ починається з високого індексу підозр. У клінічній практиці використовують класифікаційні критерії СЧВ SLICC 2012 та EULAR/ACR 2019 [4,12,13].

Згідно нових даних, запропоновано 23 діагностичних критерії, які дозволяють верифікувати діагноз при наявності у хворого 10 та більше балів зі специфічністю 93,4% та чутливістю 96,1%, що значно переважає аналогічні показники у запропонованих раніше рекомендаціях.

Клінічний випадок. Представлений клінічний випадок, який відображає тяжке ураження системи кровотворення при СЧВ та ефективність своєчасного лікування.

Хвора Г., 38 років, знаходиться під наглядом клініки з травня 2019 року. Із анамнезу відомо, що пацієнтка вважає себе хворою з 2014 року, коли з'явилися субфебрильна температура тіла, біль в м'язах, суглобах, задишка, кровохаркання під час місячних, венозний тромбоз лівої гомілки. Неодноразово лікувалась стаціонарно в умовах лікувальних закладів міста (інфекційна лікарня, терапевтичне відділення 1-ої та 2-ої лікарень, міське пульмонологічне відділення), проходила обстеження під спостереженням гематолога, гінеколога, ревматолога. Анамнез життя без особливостей. 1994 рік перенесла вірусний гепатит А (хвороба Боткіна). Алергологічний анамнез не обтяжений. Заміжна. Має доньку 2004 року народження. Вагітність та пологи без особливостей. Місячні рясні, 7-10 днів, регулярні. 19.11.2014 року хворій виставлено діагноз: ендометріоз легень, з приводу якого хвора неодноразово лікувалась в пульмонологічному відділенні. Також для лікування ендометріозу приймала Декапептил-депо (триптореліну ацетат) - 1 мл підшкірно кожні 28 днів впродовж 6 місяців. У 2015 році у хворої діагностована вогнищева алопеція, сітчасте ліведо. З че-

рвня 2017 року відмічалась лімфоаденопатія, з'явилися гематоми на шкірі, зміни в гемограмі: тромбоцитопенія - $33 \times 10^9/\text{л}$; лейкопенія - $3,1 \times 10^9/\text{л}$; анемія: гемоглобін - 73 г/л; еритроцити - $2,65 \times 10^{12}/\text{л}$; ШОЕ - 70 мм/г. Хвора продовжувала обстеження, симптоматичне лікування, самостійно приймала дексаметазон 1 раз на тиждень для покращення стану. Стан погіршився в червні 2018 року, під час перебування на морі, надмірної інсоляції - з'явилися гематоми на слизовій оболонці рота, тулубі, кінцівках, фебрильна температура. Пацієнтка була госпіталізована в ревматологічне відділення обласної лікарні, де продовжувала обстеження та лікування під наглядом ревматолога.

В травні 2019 року хворій встановлено діагноз:

Системний червоний вовчак, активність III. Вторинна гіпоплазія кровотворення. Тромбоцитопенія з гематомним типом васкуліта на шкірі кінцівок. Анемія тяжкого ступеня. Вторинний антифосфоліпідний синдром (венозні тромби лівої нижньої кінцівки). ХХН - I. Люпус-гломерулонефрит з сечовим синдромом. Артеріальна гіпертензія I ст., 2 ст., ризик II. Хронічний пневмоніт, плеврит. Сітчасте ліведо. Ендометріоз легень.

Для лікування хворій призначили метілпреднізолон 500 мг № 3 довенно, метілпреднізолон 44 мг орально тривало, епобіокрін, препарати заліза, іншу симптоматичну терапію.

Впродовж 2019 року хвора пройшла поглиблене обстеження. Наводимо результати найважливіших обстежень. 05.06.2019. Трепанобіопсія здухвинної кістки. Патогістологічне дослідження. Висновок: Кістковий мозок різко гіпоклітинний. Морфологічні зміни відповідають ураженню гіпопластичною анемією. 8.10.19. Антинуклеарні антитіла (ANA) - 1:3200 (позитивні). Цианкоболамін, фолієва кислота - без патології. Феритин - 1589 (норма 13-150), еритропоетин >750 IU/ml (норма 8-30). В листопаді 2019 року хворій встановлений діагноз цукрового діабету, II тип, призначена інсулінотерапія. За весь період хвора неодноразово (4-5 разів на рік) проходила курси лікування стаціонарно та продовжувала лікування амбулаторно з незначним покращенням.

10 грудня 2020 року хвора звернулася в приймальне відділення міської лікарні зі скаргами на виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність, задишку при ходьбі, головний біль, нудоту. Погіршення стану пов'язує з переохолодженням. Постійно приймає метілпреднізолон 12 мг/вранці, розувастатин 10 мг/добу, індапамід 1,5 мг/добу, вілдагліптин 100 мг/добу.

Хвора в свідомості, в'яла. Шкірні покриви бліді, сухі на дотик, по всьому тілу спостерігаються множинні ділянки гіперпигментації. При огляді обличчя відзначені ділянки гіперпигментації на шкірі перенісся, щоках, червоній облямівці губ (фото 1, 2).

Субкон'юнктивальний крововилив лівого ока. ЧДР - 19 за хвилину, SpO₂ 94%. При перкусії легень визначається легеневий звук, а при аускультатії - везикулярне дихання, сухі розсіяні хрипи. Пульс 90 за 1 хв., АТ - 160/90 мм.рт.ст. Тони серця при аускультатії ритмічні, ослаблені, вислуховується систолічний шум на верхівці. Язик вологий, корінь обкладений білим нальотом. Живіт м'який, безболісний при глибокій пальпації. Печінка збільшена, безболісна, виступає на 2 см

з під краю реберної дуги. Симптом «постукування» негативний з обох боків. Сечовиділення 1,5 л/добу.



Фото 1. Ураження шкіри (дифузна гіперпігментація) у хворючої на СКВ.



Фото 2. Ураження шкіри обличчя (гіперпігментація перенісся, щічної поверхні, червоної облямівки губ) у хворючої на СКВ. «Місяцеподібне» обличчя внаслідок тривалого прийому глюкокортикоїдних гормонів.

Встановлений клінічний діагноз: Діагноз основний: Системний червоний вовчак, рецидивуюче-ремітуючий перебіг з ураженням шкіри (дифузна гі-

перпігментація), нирок (XXH G IIIA, A₂, люпуснефрит, індекс активності 2, індекс хронізації 2), гематологічними порушеннями (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія) та імунологічними феноменами (підвищення анти-dsДНК), АНА+, асоційована із антифосфоліпідним синдромом. Активність висока (SLEDAI-2K – 16 балів), SLICC/DI – 2 бали.

Ускладнення: Катаракта обох очей. Глюкокортикоїд-індукований цукровий діабет. Артеріальна гіпертензія. Субкон'юнктивальний крововилив OS.

Призначено лікування: метілпреднізолон 12 мг/вранці, розувастатин 10 мг/добу, індапамід 1,5 мг/добу, вілдагліптин 100 мг/добу продовжувати. Інфузійна терапія (переливання еритроцитарної маси, розчини Рінгера, α-ліпоева кислота). З 15.12.20 призначений мікофенолат мофетіл, 1000 мг/добу.

Проведено контрольне обстеження 19.12.2020: гемоглобін – 75 г/л; еритроцити – $2,76 \times 10^{12}$; швидкість зсідання еритроцитів – 46 мм/год; лейкоцити – $8,88 \times 10^9$; лейкоцитарна формула: паличкоядерні – 6%; сегментоядерні – 74%; еозинофіли – 1%; лімфоцити – 16%; моноцити – 3%; базофіли – 0%; тромбоцити – 180×10^9 анізоцитоз – (+), поїкілоцитоз – (+). Білірубін – 12-3,0-9,0 мкмоль/л; загальний білок – 65 г/л; сечовина – 13,9 ммоль/л; креатинін – 82 мкмоль/л. Коагулограма: протромбіновий індекс – 97,0%; фібриноген – 4,88 г/л. Загальний аналіз сечі: сеча – світло жовта; реакція – нейтральна; питома вага – 1015; жовчні пігменти – негативні; білок – сліди; лейкоцити – 9-10 в п/з; еритроцити – 0-1 в п/з.

Під впливом лікування загальний стан хворючої значно покращився: зменшилась загальна слабкість, швидка втомлюваність, головокружіння, задишка. Відзначена позитивна динаміка лабораторних показників. Хвора виписана з лікарні 19.12.2020 року. Для подальшого лікування рекомендовано: метипред 12 мг вранці, розувастатин 10 мг/добу, індапамід 1,5 мг/добу, вілдагліптин 100 мг/добу, мікофенолат мофетіл 250 мг/ 4 рази на добу. Хвора постійно знаходиться під наглядом співробітників клініки, щомісячно проводиться динамічне спостереження та корекція лікування. Хвора прооперована з приводу катаракти обох очей (23.12.2020 та 12.01.21). В умовах гінекологічного відділення проведено видалення матки з придатками 02.03.2021 у зв'язку із значною крововтратою внаслідок тривалих нерегулярних та рясних маткових кровотеч.

Внаслідок адекватного лікування та спостереження загальний стан хворючої та гематологічні показники стабілізувалися, зменшилась частота госпіталізацій та необхідність проведення гемотрансфузій. Хвора оглянута та проведено контрольне обстеження в грудні 2022 року, стан пацієнтки стабільний, продовжує призначене лікування.

Обговорення. Клінічною особливістю даного випадку є ефективне застосування мікофенолату мофетіла у хворючої з високою активністю перебігу СЧВ та апластичної анемії тяжкого ступеня. Ураження кровотворної системи у хворючої переважало в клінічній картині захворювання та стало безпосередньою причиною звернення за медичною допомогою.

За даними літератури, застосування мікофенолату мофетілу дає позитивний клінічний результат у лікуванні таких хворих: зменшуючи активність перебігу основного захворювання, запобігаючи виникненню ускладнень, подовжуючи період клініко-лабораторної ремісії [4,7,14].

Впродовж вивчення перебігу хвороби пацієнтки та динамічного нагляду за хворою звертають увагу особливості дебюту захворювання та ураження шкіри. За літературними даними доказана кореляційна залежність прийому гормональної терапії, а саме аналогів гонадотропін-релізінг гормону з розвитком та перебігом СЧВ. Проведені дослідження вказують на зв'язок прийому препаратів та розвитку СЧВ у хворих на ендометріоз [1,14]. З анамнезу хворої відомо, що на початку розвитку хвороби вона приймала трипторелін (Д-Трп-6-гонадорелін) – синтетичний аналог гонадотропін-релізінг гормону для лікування ендометріозу, що можливо відіграло роль в дебюті захворювання.

Літературні дані свідчать, що антифосфоліпідний синдром може проявлятися як в дебюті розвитку СЧВ, як відбувалось в анамнезі нашої пацієнтки, так і приєднуватися під час розвитку розгорнутої клінічної симптоматики вовчачка [2,15].

Щодо ураження шкіри, дифузна гіперпігментація шкіри спостерігається у 8% хворих на СЧВ; у 5% пацієнтів виявляються осередки гіперпігментації та у 5% хворих мають місце невеликі зони депігментації. Дисхромії найчастіше виникають вразі на місцях висипання шкірних всіх типів після дозволу запалення. Вони з'являються поступово, через кілька місяців після зникнення висипу та існують десятиліттями [12,13,15]. Генералізоване посилення пігментації (меланодермія) існує тривалий час і шкіра поступово темніє з кожним роком, незважаючи на лікування, як і відбувається в даному випадку.

У підсумку слід зазначити, що комплексний підхід до вивчення анамнезу, діагностики та персоналізованого підходу до терапії покращить якість життя пацієнтів даної групи захворювань із додатковою перевагою зменшення навантаження на охорону здоров'я через зменшення частоти госпіталізації пацієнтів із важким перебігом СЧВ.

Література

1. Abrahamovych O.O., Abrahamovych U.O., Nadashkevych O.N. та in. Udokonalennia kryteriiv diahnozu systemnoho chervonoho vovchaka. Aktualni problemy suchasnoi medytyny: Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2020;20(2):4–13.
2. Kajdashev I.P., Gerasimenko N.D., Bojko D.N., Litvinenko O.V. Antifosfolipidnyj sindrom v klinike vnutrennih boleznj. Ukrain's'kij terapevtichnij zhurnal. 2006;3:90–96.

3. Kovalenko V.M., Kornatskyi V.M. Stan zdorovia narodu Ukrainy ta medychnoi dopomohy tretynnoho rinvia: posibnyk. DU NNTs Instytut kardiologii imeni akad. M.D. Strazheska. Kyiv, 2019. 193 s.
4. Kovalenko V.M., Rekalov D.H., Yatsyshyn R.I. та in. Systemnyi chervonyi vovchak (klinichni nastanovy). Vseukr. Asots. Revmatol. Ukrainy. Kyiv, 2020. 76 s.
5. Lila V.A. Kliniko-laboratornye vzaimosvyazi u pacientov s razlichnymi variantami techeniya sistemnoj krasnoj volchanki. Sovremennaya revmatologiya. 2020;14(1):26–31.
6. Kaul A, Gordon C, Crow M, et al. Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.
7. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. J. Rheumatol. 2016;43(3): 552–558.
8. Iaccarino L, Andreoli L, Bartoloni Boc E, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. J Autoimmun. 2018 Jan;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004. 8.
9. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. Clin Exp Rheumatol. 2015 Jul-Aug;33(4):449-56.
10. Olesińska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. Reumatologia. 2018;56(1):45-54. doi: 10.5114/reum.2018.74750.
11. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology (Oxford). 2017 Nov 1;56(11):1945-1961. doi: 10.1093/rheumatology/kex260.
12. Cooper EE, Pisano CE, Shapiro SC. Cutaneous Manifestations of "Lupus": Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. Int J Rheumatol. 2021 May 18;2021:6610509. doi: 10.1155/2021/6610509.
13. Wallace D.J. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' Lupus Erythematosus. 5-th ed., by editors D.J. Wallace, B.N. Hahn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 627–634.
14. Lahita RG. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus. 5-th ed. Editors Robert G. Lahita. 2011, p. 525–539. doi: https://doi.org/10.1016/C2009-0-02062-5
15. Smith PP, Gordon C. Systemic lupus erythematosus: clinical presentations. Autoimmun Rev. 2010 Nov;10(1):43–45. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.016.

ORCID та внесок авторів:

Мормоль І.А.: <https://orcid.org/0000-0002-1310-1607>^{CD}
 Борзих О.А.: <https://orcid.org/0000-0003-2702-6377>^{ADF}
 Герасименко Н.Д.: <https://orcid.org/0000-0002-9374-3063>^{DE}
 Есану К.: <https://orcid.org/0000-0003-1212-197X>^{BC}
 Озарчук П.П.: <https://orcid.org/0000-0002-9310-6626>^{BC}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Матеріал надійшов до редакції 11.11.2022 р.