

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА



Системная красная волчанка (СКВ)

системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов с нарушением их функции.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СКВ

- СКВ выявляется с частотой от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения;
- пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 25 лет;
- преимущественно болеют женщины репродуктивного возраста; соотношение женщин и мужчин составляет 10:1;
- риск развития (обострения) заболевания возрастает во время беременности и в послеродовом периоде.

ЭТИОЛОГИЯ СКВ

В возникновении заболевания предполагается участие 3 групп факторов:

- инфекционные агенты (вирусные, бактериальные);
- наследственная предрасположенность;
- половая принадлежность и гормональный фон (избыточный синтез эстрогенов и пролактина, недостаток андрогенов).

ПАТОГЕНЕЗ СКВ

Патогенез СКВ определяют два процесса:

- поликлональная В-клеточная активация иммунитета на ранней стадии с последующими антигенспецифическими Т-клеточными иммунными реакциями;
- врожденные или индуцированные дефекты апоптоза (программированной гибели клеток)

Принципиальная схема патогенеза СКВ



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Характерно многообразие клинических проявлений и вариантов течения болезни

Основные клинические синдромы при СКВ

1. Кожный синдром (85-100%)
2. Суставной синдром (80-90%)
3. Серозит (до 90%)
4. Сердечно-сосудистый синдром (около 80%)
5. Почечный синдром (более 50%)
6. Гематологический синдром
7. Психо-неврологический синдром
8. Легочный синдром

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Конституциональные симптомы:

(отражают активность патологического процесса)

- слабость,
- лихорадка,
- снижение массы тела,
- анорексия.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ



Поражение кожи:

- эритематозный дерматит («бабочка»)
- дискоидная красная волчанка
- подострая кожная красная волчанка



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ



- фотосенсибилизация
- алопеция (очаговая, генерализованная)



- васкулит (пурпура, крапивница, подногтевые микроинфаркты)
- сетчатое ливедо

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Поражение слизистых оболочек:

- хейлит
- безболезненные эрозии и язвы на слизистой оболочке полости рта, носоглотки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Поражение опорно-двигательного аппарата:

- Артралгии (у 100% больных)
- Симметричный неэрозивный полиартрит мелких суставов кисти, лучезапястных суставов, коленных суставов
- Хронический волчаночный артрит характеризуется стойкими деформациями и контрактурами, напоминающими поражение суставов при РА
- Асептические некрозы костей (головки бедренной, плечевой костей)
- Миалгии, миопатии

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Поражение легких :

- двусторонний сухой плеврит (у 20-40%)
- острый волчаночный пневмонит
- легочная гипертензия вследствие рецидивирующих эмболий (чаще при АФС)

Поражение ССС:

- сухой перикардит
- эндо- и миокардит
- коронариит
- синдром Рейно
- раннее развитие атеросклероза

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Поражение почек (волчаночный нефрит):

- с минимальным изолированным мочевым синдромом;
- активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом;
- активный волчаночный нефрит с нефротическим синдромом;
- быстро прогрессирующий волчаночный нефрит.

Морфологические варианты волчаночного нефрита (2004г.)

Морфологический класс	Клинические и лабораторные проявления
I (определяются депозиты при электронной микроскопии)	отсутствуют
II (мезангиальный)	протеинурия < 1 г/сут., эритроциты 5-15 в п/зр.
III (очаговый пролиферативный)	протеинурия < 2 г/сут., эритроциты 5-15 в п/зр.
IV (диффузный пролиферативный)	протеинурия > 2 г/сут., эритроциты более 20 в п/з артериальная гипертензия
V (мембранозный)	протеинурия > 3,5 г/сут., гематурия отсутствует
VI (хронический гломерулосклероз)	почечная недостаточность, артериальная гипертензия

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Поражение нервной системы:

- головные боли (резистентные к анальгетикам)
- ишемические атаки, инсульты
- судорожные припадки, психозы
- периферическая нейропатия (симметричная, чувствительная или двигательная)
- поражение черепных нервов
- органический мозговой синдром (головные боли, эмоциональная лабильность, депрессия, нарушения памяти, слабоумие).

Антифосфолипидный синдром

- симптомокомплекс, характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией (невынашивание в I и II триместрах беременности, преждевременные роды), реже тромбоцитопенией и другими проявлениями, связанными с гиперпродукцией АТ к фосфолипидам.
- **АФС** развивается у 20-30% больных СКВ.

Лабораторная диагностика СКВ

- Общий анализ крови: увеличение СОЭ, лейкопения (лимфопения), анемия (включая гемолитическую), тромбоцитопения;
- Общий анализ мочи: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия;
- LE-клетки (lupus erythematosus) - лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный материал;
- Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК);
- Снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов (С3 и С4).

Лабораторная диагностика

Иммунологические исследования:

- антинуклеарный фактор (АНФ, ANA) - гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра,
- АТ к двуспиральной ДНК, АТ к Sm-антигену, АТ к Ro\SSA-антигену,
- АТ к фосфолипидам, ложноположительная RW, волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину – лабораторные маркеры АФС.

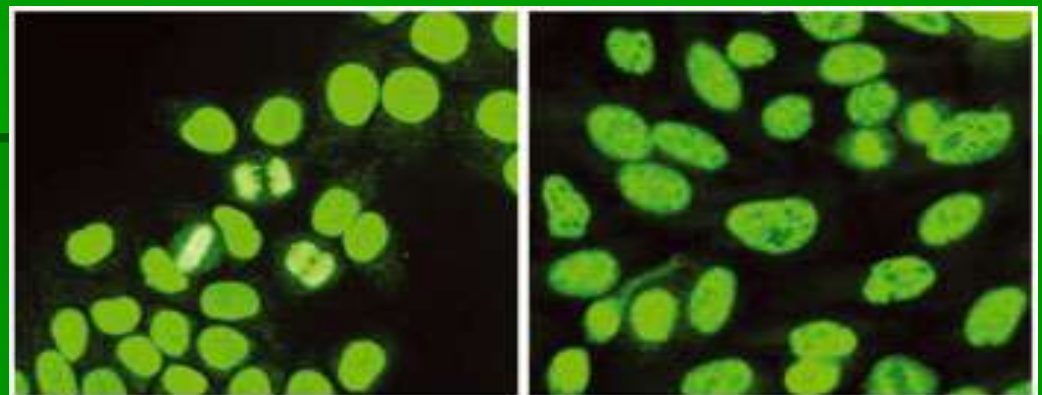
Иммунологические критерии СКВ

1. Антинуклеарный фактор (АНФ, ANA):

1.1. Обнаруживают у 90-95% больных СКВ

1.2. В качестве критерия СКВ учитывается в высоких титрах

1.3. Не является специфичным (наблюдается при многих воспалительных, онкологических заболеваниях, а также у 5-15% здоровых лиц)



а

б

Рис. 1. Основные типы свечения АНФ у пациентов с СКВ:
а – гомогенный, б – гранулярный. ИРИФ, монослой клеточной линии
Hep-2, анти-IgG, ФИТЦ, x400

Иммунологические критерии СКВ

2. Антитела к нативной ДНК:

2.1. Обнаруживаются у 20-70% больных СКВ

2.2. Относительно специфичны

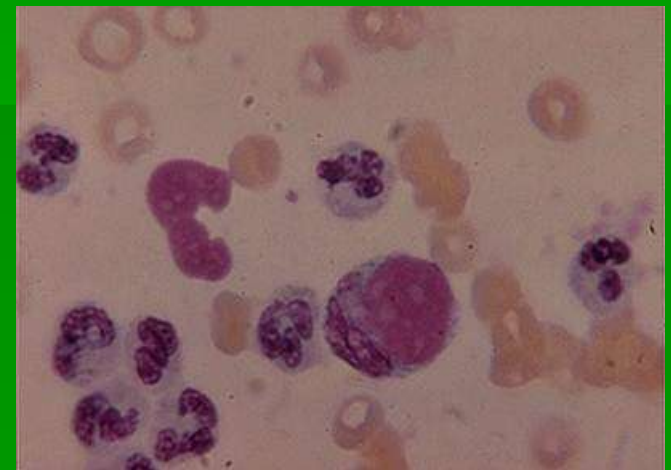
2.3. Коррелируют с активностью СКВ и развитием волчаночного нефрита

Иммунологические критерии СКВ

3. LE-клетки (нейтрофилы с включением комплекса ядро-антитело других нейтрофилов):

3.1. Обнаруживаются у 60-70% больных СКВ

3.2. Диагностическое значение имеют при обнаружении более 5 LE-клеток на 1000 просмотренных лейкоцитов



Инструментальная диагностика СКВ

- Биопсия почки;
- ЭКГ, ЭХОКГ и Rg-графия органов грудной клетки;
- КТ и МРТ головного мозга.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ СКВ

(классификация Насоновой В.А., 1972)

- **Острое** – быстрое развитие мультиорганных проявлений, включая поражение почек, высокая иммунологическая активность
- **Подострое** – периодически возникающие обострения и развитие поражения почек в течение 1-го года заболевания
- **Хроническое** – длительное преобладание в клинике одного или нескольких симптомов

АКТИВНОСТЬ СКВ

(устанавливается с помощью индексов с балльной системой оценки «SLAM», «SLEDAI»)

- Минимальная (I степень)
- Умеренная (II степень)
- Высокая (III степень)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СКВ

1. Эритема на скулах (люпоидная «бабочка»)
2. Очаги дискоидной волчанки
3. Фотосенсибилизация
4. Эрозии в полости рта или носоглотки
5. Неэрозивный артрит 2 и более периферических суставов
6. Серозиты (плеврит, перикардит)
7. Поражение почек (протеинурия более 0,5 г/сут, цилиндрурия)
8. Поражение ЦНС (судороги, психоз)
9. Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения)
10. Иммунологические нарушения (АТ к двуспиральной ДНК, анти Sm АТ, АТ к фосфолипидам, ложно «+» реакция Вассермана и т.д.)
11. Повышение титра АНФ

**ДИАГНОЗ ДОСТОВЕРЕНИ ПРИ НАЛИЧИИ НЕ
МЕНЕЕ 4 КРИТЕРИЕВ**

Когда следует заподозрить наличие СКВ

Женщины репродуктивного возраста:

- неспецифические симптомы (лихорадка, слабость, похудание)
- кожные высыпания или стоматит
- артрит
- мочево́й синдром (нефрит)
- цитопения

Диагностическая стратегия СКВ

Неспецифические жалобы с клиническими признаками поражения двух и более органов у женщин репродуктивного возраста

Исследование АНФ

Титр более 1:160

Титр менее 1:160

Критерии АРА
Иммунологические тесты
Ревматолог

Поиск альтернативной
причины для объяснения
клинических проявлений

Код по МКБ - 10

М 32. Системная красная волчанка.

Примеры диагноза СКВ

- Системная красная волчанка, подострое течение, А III. Диффузный миокардит. ХСН IIА. Полиартрит острый. НФС 2. Острый пневмонит. ДН II. Диффузный гломерулонефрит смешанного типа без нарушения функции почек. Экссудативная эритема.

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ СКВ

- Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.
- Предупреждение поражения жизненно важных органов (почек, ЦНС).
- Улучшение качества жизни.

Немедикаментозное лечение

- Исключение психоэмоциональных перегрузок;
- Ограничение пребывания на солнце;
- Активное лечение инфекционных заболеваний;
- Ограничение применения пероральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов;
- Планирование беременности;
- Диета с низким содержанием жиров и холестерина;
- Прекращение курения;
- Физические нагрузки.

ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

- НПВП (для купирования конституциональных и суставных проявлений, серозитов);
- Гидроксихлорохин (200-400 мг/сут) – при поражении кожи, суставов, конституциональных симптомах; снижает уровень липидов и риск тромботических осложнений

ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Глюкокортикостероиды

- При низкой активности СКВ доза преднизолона менее 10 мг/сут;
- При умеренной активности СКВ доза преднизолона 20-40 мг/сут в течение 2-4 нед. с постепенным снижением до поддерживающих доз;
- Высокие дозы ГКС (1 мг/кг/сут) при высокой активности СКВ, тяжелых поражениях ЦНС, гломерулонефрите, тромбоцитопении, гемолитической анемии в течение 4-12 нед. с постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей (5-10 мг/сут);
- **Пульс-терапия** ГКС (500-1000 мг/сут в/в капельно 3 дня подряд) при высокой активности СКВ с целью достижения быстрого эффекта.

ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Цитостатические иммунодепрессанты

- **Циклофосфамид** – препарат выбора при волчаночном нефрите и тяжелом поражении ЦНС в виде пульс-терапии (0,5-1,0 г/м² в/в капельно) от 6 до 12 месяцев;
- **Азатиоприн** – препарат для поддержания индуцированной циклофосфаном ремиссии волчаночного нефрита, при резистентных к ГКС АИГА и тромбоцитопении;
- **Метотрексат** – при резистентном к ГКС волчаночном артрите и поражениях кожи;
- **Мофетила микофенолат** – реже развитие побочных эффектов, чем при приеме азатиоприна;
- **Циклоспорин** – препарат второго ряда при нефротическом синдроме.

ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

- Генно-инженерный биологический препарат Анти-BLyS терапии (Белимумаб) по 10 мг/кг ежемесячно. Белимумаб назначается больным СКВ с умеренной/высокой активностью, наличием выраженных серологических нарушений, с недостаточной эффективностью стандартной терапии.



ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

- Плазмаферез – для лечения тяжелых больных с быстро прогрессирующим поражением функций жизненно важных органов;
- Синхронная интенсивная терапия (ПФ, пульс-терапия МП+ЦФ (ММФ))

Тактика базисной терапии ГКС при достоверном диагнозе СКВ в развернутой стадии заболевания

Обострение, генерализация процесса

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ГКС)

АКТИВНОСТЬ I
СТЕПЕНИ

АКТИВНОСТЬ II
СТЕПЕНИ

АКТИВНОСТЬ III
СТЕПЕНИ

15-20 мг/сут

30-40 мг/сут

40-60 мг/сут

ПОДАВЛЯЮЩАЯ ДОЗА ГКС ДО СТОЙКОЙ
РЕМИССИИ (1-3 МЕСЯЦА)

НЕТ СТОЙКОГО
ЭФФЕКТА

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ГКС+ АХП
(МЕСЯЦЫ-ГОДЫ)

ЦС+ГКС

«ПУЛЬС»
ТЕРАПИЯ

Общая схема лечения СКВ

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

- ✓ Глюкокортикостероиды
- ✓ Цитостатики
- ✓ Аминохинолиновые препараты
- ✓ Генно-инженерные биологические препараты

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОТДЕЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ

- ✓ НПВП
- ✓ Мочегонные
- ✓ Гипотензивные
- ✓ Антикоагулянты (дезагреганты)
- ✓ Статины

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ Препараты кальция + вит. Д
- ✓ Противоязвенные средства

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ Противоязвенные средства
- ✓ Бисфосфонаты
- ✓ Сахаропонижающие средства
- ✓ Антибиотики, противогрибковые

Прогноз

- Выживаемость больных через 10 лет после установления диагноза - 80%;
- Факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом:
 - поражение почек
 - артериальная гипертензия
 - мужской пол
 - начало заболевания до 20 лет
 - АФС
 - высокая активность заболевания
 - присоединение инфекции
 - лекарственные осложнения

- Ниже представлен клинический случай течения СКВ с полисистемными клиническими проявлениями в дебюте и при дальнейшем течении заболевания, обусловленными развитием васкулита, поражения почек, сердца, легких, головного мозга, глаз, органов пищеварения, высокой активностью заболевания, прогрессирующим течением с нарастающей симптоматикой по мере течения болезни.

Клинический пример

Больная К., 20 лет. Заболела остро с повышения температуры до 38,5°C, ознобов. Госпитализирована в ЦРБ по месту жительства в с подозрением на внебольничную пневмонию.

При обследовании: состояние средней степени тяжести, бледность кожных покровов, пастозность ног. Сердце – границы в норме, тоны приглушены. ЧСС 96 в мин, АД 130/90 мм рт. ст. Легкие: дыхание везикулярное, хрипов нет. На фоне проводимой антимикробной терапии сохранялась лихорадка, появились генерализованные отеки, развился геморрагический синдром.

- В крови: НВ 86г/л, Эр.-3,0 т/л, Лейк. 3,5 г/л, Тромб.102 г/л, СОЭ — 65 мм/ч.

В моче: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия.

- Креатинин крови – 289 мкмоль/л; мочевины – 16,6 ммоль/л.
- Общий белок – 51 г/л.
- Суточная протеинурия – 4,8 г.

Клинический пример

- Выставлен диагноз: «Недифференцированный коллагеноз. Нефротический синдром. Острый нефрит. Острая почечная недостаточность (ОПН). Полисерозит. Геморрагический синдром (носовое кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву правого глаза). Анемия средней степени тяжести. Панцитопения. Асцит. Плеврит. Интоксикационный синдром.
- Проведено дообследование с целью исключения:
 - системной красной волчанки, волчаночного нефрита (женский пол, нефрит, полисерозит, синдром ускоренного СОЭ, анемия, панцитопения),
 - амилоидоза почек (синдром ускоренного СОЭ, массивная протеинурия, генерализованные отеки).
- Волчаночный антикоагулянт 1,42 усл.ед (N -0,8-1,2).
- Антитела к нативной ДНК – 50 МЕ/мл (N до 30 МЕ/мл),
- АНФ - более 1/640 .
- LE-клетки – гематоксилиновые тельца вне- и внутриклеточные, единичные в препарате.

Клинический пример

- Проведена нефробиопсия — заключение : Люпус-нефрит с сочетанием классов V (наличие интра- и эпимембранозных депозитов) и III, индекс активности 5, индекс хронизации 5.
- Пересмотрен диагноз: СКВ, подострое течение, активность III, с поражением почек (хронический гломерулонефрит с нефротическим синдромом, обострение, хроническая болезнь почек IV стадия), органов дыхания (перенесенная пневмония), сердечно-сосудистой системы (диффузный миокардит с иммунологическими нарушениями (антитела к ДНК), гематологическими нарушениями (анемия, лейкопения).
- Пациентке проведена пульс-терапия циклофосфаном 800 мг в/в, лечение преднизолоном 50 мг/сут. Состояние без динамики.
- В связи с отсутствием эффекта от лечения циклофосфаном пациентка переведена на микофенолат мофетил по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем по 1 000 мг 2 р/сут; преднизолон 500 мг внутривенно № 3 с последующим приемом 40 мг в сутки внутрь.

БЛАГОДАРЮ

ЗА

ВНИМАНИЕ !