



Российский Университет Дружбы
Народов
Медицинский институт
Кафедра госпитальной терапии

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Проскурина Мария, МЛ-507
Шевченко Дарья

Москва, 2016

Системная красная волчанка – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

Эпидемиология

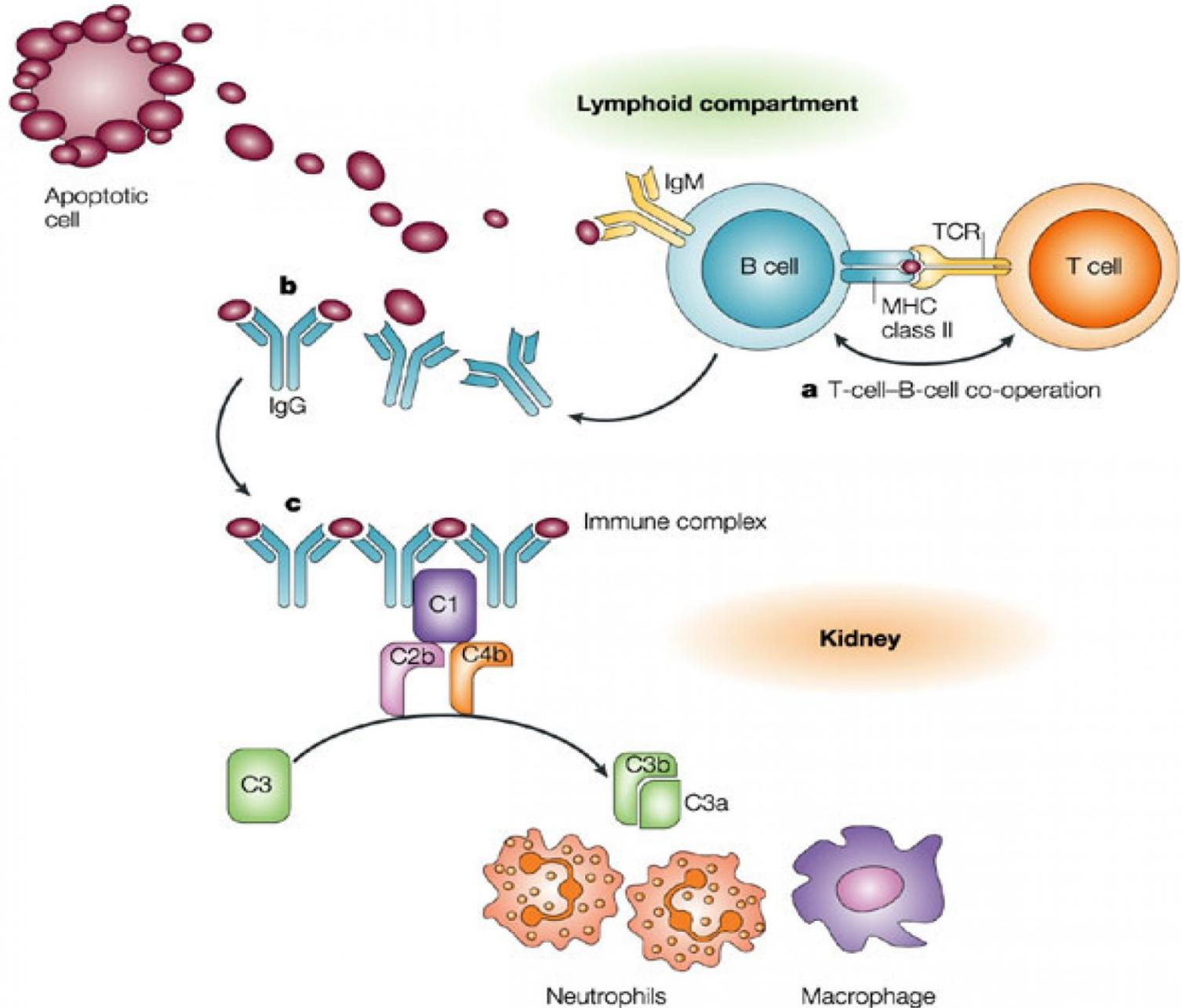
- СКВ чаще встречается в возрасте от 20-40 лет;
- Женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин;
- У детей соотношение девочек к мальчикам меньше – 3:1;
- СКВ наиболее часто развивается в репродуктивном возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде;
- Отмечено увеличение частоты и тяжести болезни среди лиц черной расы, пуэрториканцев и китайцев

Этиология

- ▣ Теория бактериального генеза;
- ▣ Вирусная теория;
- ▣ Генетическая предрасположенность;
- ▣ Теория нейрогуморальной регуляции;
- ▣ Фотосенсибилизация.

Патогенез

- На ранней стадии заболевания преобладает поликлональная (В-клеточная) активация иммунитета, в дальнейшем – антигенспецифические (Т-клеточные) иммунные реакции;
- Фундаментальное иммунное нарушения, лежащее в основе СКВ – врожденные или индуцированные дефекты программированной гибели клеток (апоптоза).



Классификация (по характеру течения)

- Острое
- Подострое
- Хроническое

Острое течение

- Быстрое развитие мультиорганных проявлений с вовлечением жизненно важных органов (поражение почек и ЦНС);
- Высокая иммунологическая активность.

Подострое течение

- ▣ В дебюте наблюдаются неспецифическое поражение кожи и суставов;
- ▣ Волнообразное течение с периодическим возникновением обострений;
- ▣ Развитие полиорганной симптоматики в течение 2-3 лет с момента появления первых СИМПТОМОВ.

Хроническое течение

- Длительное превалирование одного или нескольких симптомов: дискоидные высыпания, синдрома Рейно, артрита, судорожного синдрома, гематологических нарушений, синдрома Шегрена;
- Полиорганные поражения появляются к 5-10 году болезни.
- Хроническое течение наиболее часто наблюдают при сочетании СКВ и вторичного АФС.

Клинико-иммунологические варианты

- СКВ с дебютом в детском и подростковом возрасте;
- СКВ у пожилых;
- СКВ у мужчин;
- Подострая кожная красная волчанка;
- Вторичный АФС;
- Синдром неонатальной волчанки.

СКВ с дебютом в детском и подростковом возрасте

- ▣ Острое течение;
- ▣ Первые симптомы: полиартрит, лейкоцитоз, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия;
- ▣ Развитие активных форм волчаночного нефрита у подростков – неблагоприятный прогностический признак.

СКВ у пожилых

- ▣ Возраст старше 50 лет;
- ▣ Встречается в 15-20 % случаев;
- ▣ Характерна высокая частота поражения ССС, серозитов, вторичного синдрома Шегрена;
- ▣ Повышенная продукция аутоАТ;
- ▣ Тяжелые формы поражения почек и ЦНС наблюдаются редко;
- ▣ Прогноз более благоприятный, чем при «классической» СКВ.

СКВ у мужчин

- Встречается в 6-20% случаев;
- Заболевание начинается в более старшем возрасте, чем у женщин;
- Увеличение частоты поражения почек;
- Характерны прогностически неблагоприятные признаки: судорожные приступы, тромбоцитопения;
- Нетипичный суставной синдром с вовлечением суставов нижних конечностей и развитием сакроилеита в 25% случаев.



Вторичный АФС

- ▣ Развивается у 20-30 % больных;
- ▣ Характерны рецидивирующие сосудистые тромбозы, акушерская патология, реже тромбоцитопения;
- ▣ АФС может предшествовать СКВ, преобладать в клинической картине.

Подострая кожная красная волчанка

- ▣ Преобладание больных мужского пола (соотношение 4:1);
- ▣ Фоточувствительные папулосквамозные и кольцевидные кожные высыпания;
- ▣ Редко поражаются почки и ЦНС;
- ▣ Высокая частота обнаружения анти-Ro антител.

Синдром неонатальной волчанки

- ▣ Встречается у 20-30% больных СКВ;
- ▣ Связан с трансплацентарной передачей материнских аутоАТ к растворимым АГ тканевых рибонуклеопротеинов (Ro/SS-A и La/SS-B);
- ▣ Проявления: поражения кожи, пневмониты, гепатолиенальный синдром, миокардиты, перикардиты, врожденная полная поперечная блокада сердца, цитопения.
- ▣ Лечение не требуется (исчезает через 4-12 нед.).

Продромальный период

- ▣ Слабость
- ▣ Головная боль
- ▣ Лихорадка
- ▣ Артриты
- ▣ Снижение массы тела

Кожная красная волчанка

- ▣ Дискоидная форма;
- ▣ Диссеминированная форма;
- ▣ Глубокая красная волчанка Ирнанга-Капоши (люпус-панникулит);
- ▣ Центробежная эритема Биетта.

Центробежная эритема Биетта.





Поражение кожи и сосудов. Характерный симптом — эритема типа бабочки, которая обычно усиливается под действием солнечного света. Пятнисто-папулезная сыпь чаще всего локализуется на лице, шее и руках. В тяжелых случаях на коже появляются папулы и бляшки, покрытые плотно сидящими чешуйками с роговыми шипиками на нижней поверхности, поражаются придатки кожи, возникает рубцовая атрофия и гипопигментация. Методом иммунофлюоресценции у 70% больных СКВ и 100% больных дискоидной красной волчанкой в пораженных участках кожи выявляются отложения IgG, IgM, IgA, C3 и фибриногена на границе эпидермиса и дермы.

- ▣ При СКВ отложения иммуноглобулинов, С3 и фибриногена могут наблюдаться и в непораженных участках кожи. Характерна повышенная чувствительность к ультрафиолетовому излучению. У 30% больных СКВ наблюдается поражение слизистых рта, носоглотки и влагалища. Типичны алопеция, истончение и повышенная ломкость волос, мраморный рисунок кожи (признак нарушения регуляции тонуса сосудов). У 30% больных независимо от тяжести заболевания развивается синдром Рейно. К признакам системного васкулита относятся язвы голеней, атрофия и рубцевание ногтевого ложа и кончиков пальцев, гангрена кончиков пальцев. Для подострой кожной красной волчанки характерны псориазиформные высыпания или кольцевидные элементы сыпи и отсутствие рубцевания кожи (в отличие от дискоидной красной волчанки)

Эритема лица в виде «бабочки»







Синдром Роуэлла –
многочисленные
эритематозные, резко
отечные кольцевидные
высыпания по типу
многоформной
экссудативной эритемы.

Поражение слизистых оболочек

- ▣ Выявляется у 7-40% больных, обычно в период обострения.

Характерно:

- ▣ Энантема
- ▣ Афтозный стоматит
- ▣ Люпус-хейлит (вовлечение красной каймы губ)

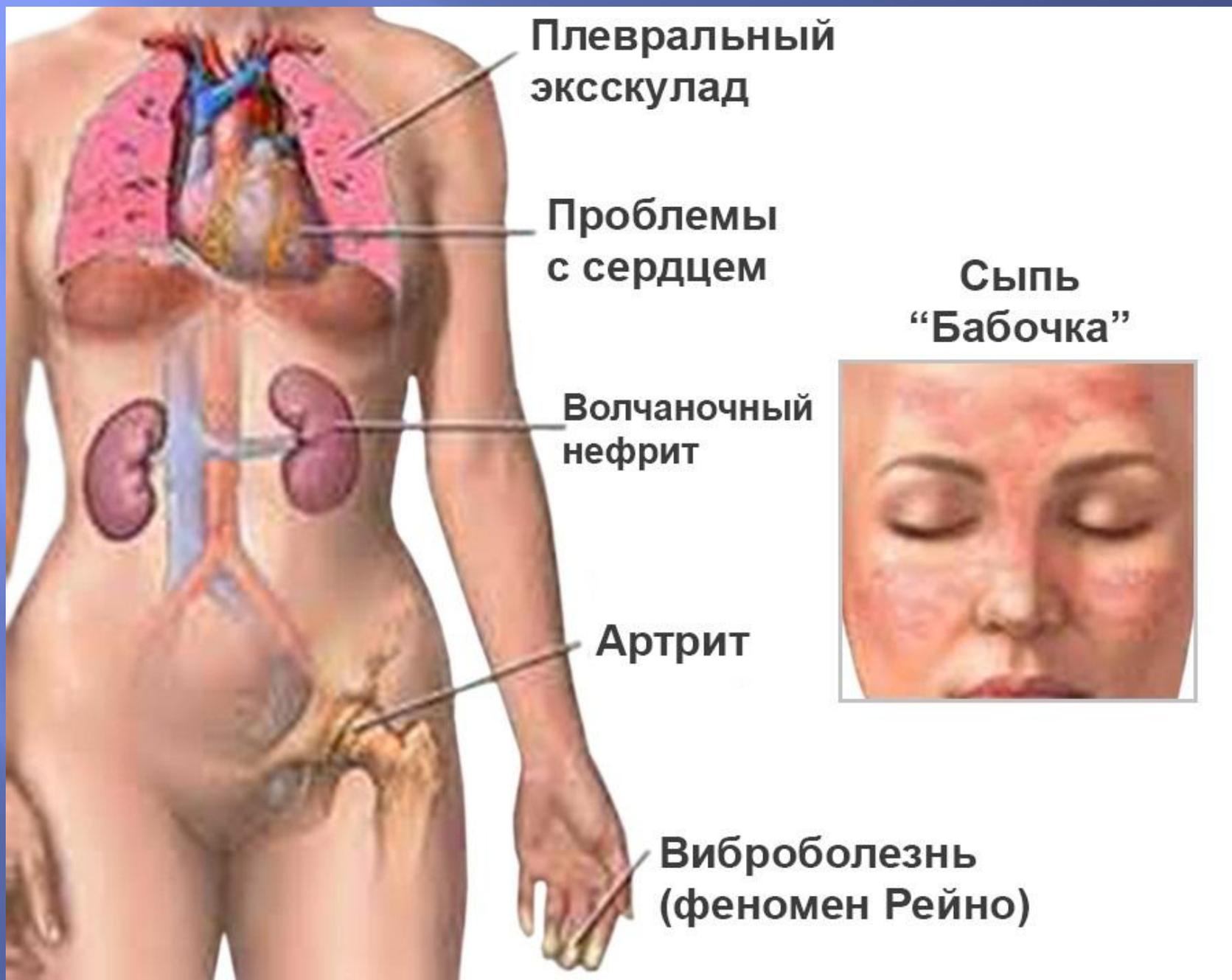


Опорно-двигательный аппарат

- ▣ Поражение опорно-двигательного аппарата встречается у 80-90% больных;
- ▣ Наиболее часто поражаются мелкие суставы кистей;
- ▣ Симметричный характер артритов, рецидивирующее течение;
- ▣ Характерны боль и утренняя скованность суставов;
- ▣ Деформация суставов развивается только в 10% случаев.

Поражение суставов





Плевральный
эксскулад

Проблемы
с сердцем

Волчаночный
нефрит

Артрит

Виброблезнь
(феномен Рейно)

Сыпь
“Бабочка”



Дыхательная система

- ▣ В патологический процесс вовлекаются практически все отделы: верхние дыхательные пути, паренхима легких, плевра, сосудистая система и дыхательные мышцы.

- Поражение легких, часто бессимптомное, выявляют у 50% больных. Часто наблюдается плеврит, проявляющийся болью в боку при дыхании и плевральным выпотом. Впоследствии могут возникнуть плевральные спайки. У 10% больных развивается пневмонит, однако он редко приводит к дыхательной недостаточности. При антифосфолипидном синдроме возможна ТЭЛА. Изредка наблюдаются легочное кровотечение, легочная гипертензия и фиброз диафрагмы. Последний может привести к прогрессирующей легочной дистрофии, проявляющейся уменьшением общей емкости легких.

Сердечно-сосудистая система

Частота вовлечения сердца от 52-89%.

- ▣ **Перикардит**
- ▣ Часто сочетается с плевритом;
- ▣ Небольшое или умеренное количество экссудата;
- ▣ Тампонада сердца возникает редко, в основном у молодых людей.

Миокардиты наблюдают у больных с высокой активностью СКВ.

Коронарные артерии поражаются как вследствие активности СКВ, так и на фоне атеросклероза.

- ▣ **Эндокардит Либмана-Сакса**
(бородавчатый или веррукозный эндокардит).
- ▣ Чаще поражается митральный клапан;
- ▣ Возникает у молодых людей с высокой активностью волчаночного процесса;
- ▣ Формирование стенозов с гемодинамическими нарушениями встречается редко.

Эндокардит Либмана-Сакса



Органы пищеварения

Патология ЖКТ встречается у 50% больных.

- ▣ Патология печени (у 10-31%).

Варьирует от незначительного увеличения печени до тяжелого гепатита.

- ▣ Поражение кишечника

Связано с вовлечением серозных оболочек и поражением сосудов брыжейки.

Тяжелое проявление – васкулит мезентериальных сосудов с развитием инфарктов кишечника.

- ▣ **Асцит** (у 8-10%).
 - ▣ Основная причина – нефротический синдром.
- ▣ **Панкреатит** (1-8%).
 - ▣ Обусловлен активностью заболевания или васкулитом в сосудах поджелудочной железы.

Поражение почек

Выявляется у 35-90% больных.

Развивается в течение первых 5 лет болезни, но может быть первым проявлением СКВ.

У 10-27% больных с волчаночным нефритом развивается почечная недостаточность с исходом в терминальную стадию.

Волчаночный нефрит



Клинико-морфологическая классификация волчаночного нефрита

Класс I: минимальные изменения

Класс II (8-30%): мезангиальный
пролиферативный гломерулонефрит

Класс III (10-25%): фокальный
гломерулонефрит

Класс IV (20-60%): диффузный
пролиферативный гломерулонефрит

Класс V (10-20%): мембранозный
гломерулонефрит

Класс VI: нефросклероз

«Проволочные петли»



Электроннограмма проволочной петли



Депозиты иммунных комплексов с отслойкой эндотелия

Поражение нервной системы

- ▣ **ТИА** в каротидном (джексоновские эпилептические припадки, пирамидные симптомы, нарушение речи) и/или в вертебро-базилярном (головокружения, нистагм. Диплопия, тошнота, рвота) бассейне.
- ▣ **Синдром псевдоопухоли** (внутричерепная гипертензия с диффузными головными болями, тошнотой, рвотой, головокружением).

- ▣ Эпилептические припадки
- ▣ Хорея
- ▣ Церебральная атаксия
- ▣ Миелопатия, энцефаломиелопатия
- ▣ Нервно-психические и поведенческие проблемы.

Диагностика СКВ

Диагноз системной красной волчанки должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований. Для подтверждения диагноза требуется не менее 4 из 11 критериев ACR, 1997 г.

Таблица 2. Критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики СКВ

1. Скуловая сыпь	Фиксированная эритема (плоская или возвышающаяся над поверхностью кожи) на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
2. Дискоидная сыпь	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и Фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
3. Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат необычной реакции на солнечные лучи. Констатируется пациентом (анамнестически) или врачом
4. Язвы слизистой рта и/или носоглотки	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
5. Артрит	Неэрозивные артриты не менее двух периферических суставов, проявляющиеся болезненностью при пальпации, припуханием периартикулярных мягких тканей, выпотом
6. Серозиты	Одно из следующих: <ul style="list-style-type: none"> • плеврит (плевральные боли, или шум трения плевры, или наличие плеврального выпота, или утолщение плевральных листков) • перикардит (подтвержденный с помощью ЭхоКГ или выслушиванием шума трения перикарда)
7. Поражение почек	Одно из следующих: <ul style="list-style-type: none"> • персистирующая протеинурия >0,5 г/сут., или • клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)
8. Неврологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приема лекарственных препаратов или таких метаболических расстройств, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения): <ul style="list-style-type: none"> • судорожные припадки • психоз
9. Гематологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приема лекарственных препаратов, способных вызвать эти нарушения): <ul style="list-style-type: none"> • гемолитическая анемия с ретикулоцитозом • лейкопения < 4 x 10⁹/л (зарегистрированная 2 и более раз) • лимфопения – уровень лимфоцитов менее 1,5 x 10⁹/л, выявляемый не менее двух раз • тромбоцитопения – уровень тромбоцитов менее 100 x 10⁹/л
10. Иммунологические нарушения	Одно из следующих: <ul style="list-style-type: none"> • антитела к нативной ДНК в патологическом титре • наличие антител к Sm-ядерному антигену • положительный тест на антифосфолипидные антитела (увеличение уровня IgG или IgM антикардиолипидных антител или положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов, или ЛПРВ в течение как минимум 6 месяцев при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной абсорбции трепонемных антител)
11. Антинуклеарные антитела	Повышение титра антинуклеарных антител, выявляемых посредством иммунофлюоресценции или другими адекватными методиками (при отсутствии приема лекарственных препаратов, вызывающих волчаночноподобный синдром)

Иммунологические исследования

- АНФ или антиядерный фактор в высоком титре выявляют у 95% больных СКВ. Отсутствие АНФ ставит под сомнение диагноз СКВ.
- АТ к двуспиральной ДНК выявляют у 20-60% больных. Относительно специфичны, повышение уровня коррелирует с активностью заболевания.
- АТ к Sm (Smith) выявляют у 10-30 %, высоко специфичны.

- АТ к фосфолипидам – АКЛ (увеличения уровня IgG и/или IgM), ВА, ложноположительная реакция Вассермана – характерны для АФС.
- Снижение активности компонента (СН50) и его отдельных компонентов (С3 и С4) наблюдается у больных волчаночным нефритом, коррелирует с активностью нефрита (особенно С3).

Но их снижение может быть обусловлено генетически детерминированным дефицитом.

Лечение СКВ

Основная цель фармакотерапии СКВ – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

Лечение пациентов с СКВ должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (нефрологи, дерматологи, гематологи, кардиологи, невропатологи, психиатры и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

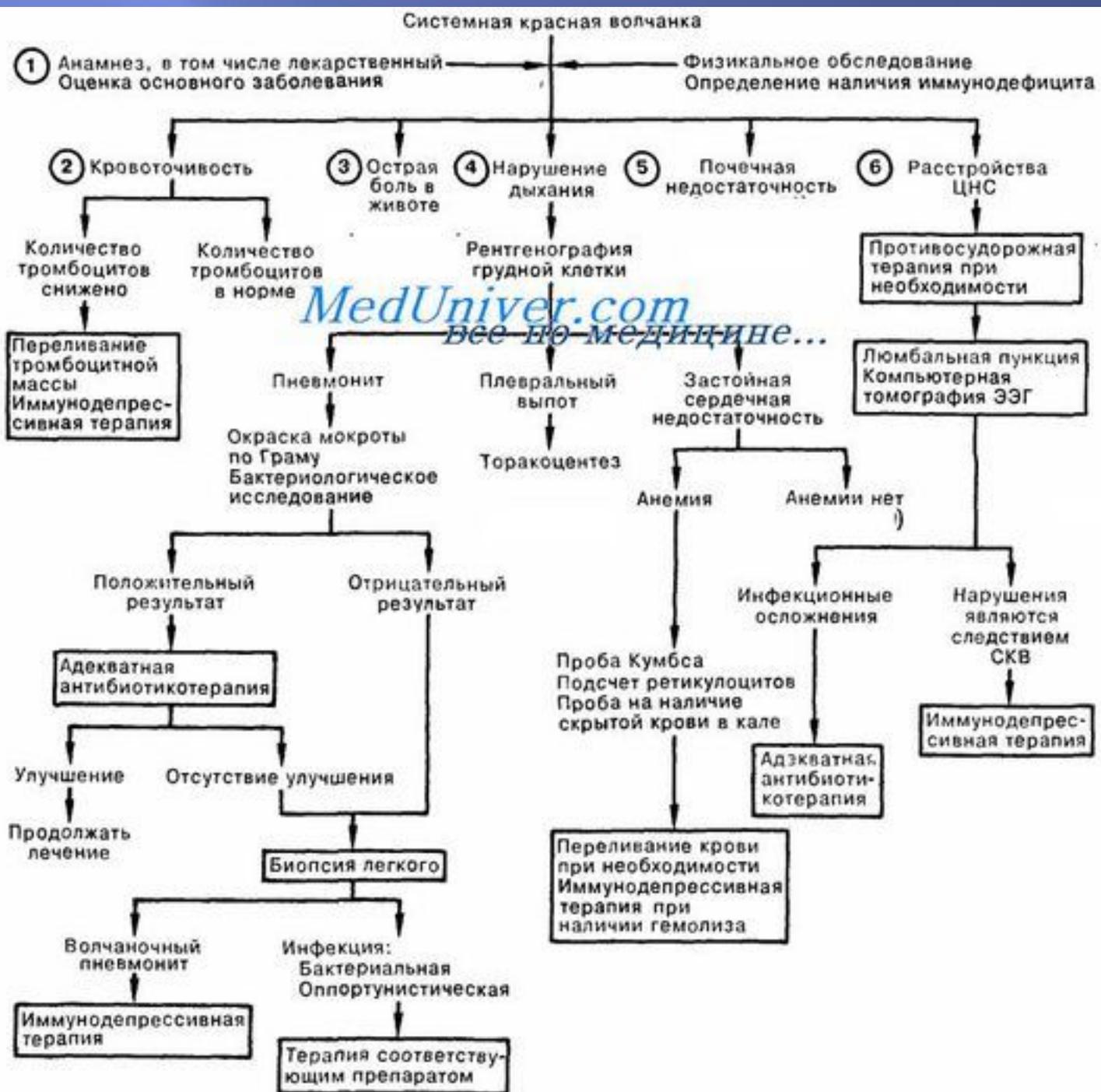
Глюкокортикоиды (преднизалон и метилпреднизалон)

Низкая активность заболевания	Преднизалон < 10мг/сут.
Умеренная активность	20-40 мг/сут. в течение 4 нед.
Высокая активность	1 мг/кг×сут. от 4-12 нед. + цитостатики, затем постепенное снижение до поддерживающей дозы 5-10 мг/сут.
Пульс-терапия	500-1000 мг метилпреднизалона в/в капельно в течение 30 мин 3 дня подряд.

Цитостатические препараты

Циклофосфамид (препарат выбора при волчаночном нефрите).	По 0,5-1,0 г/м ² в/в капельно в течение 6 мес., затем каждые 3 мес. В течение 2 лет с пульс-терапией метилпреднизалоном и преднизалоном 40-60 мг/сут п/о.
Азатиоприн	2-3 мг/(кг×сут.) в течение 6-9 мес. + ГК.
Микофенолата мофетил	2-3 г/сут в 2 приема с интервалом в 12 ч.
Метотрексат	При волчаночном артрите и поражениях кожи
Циклоспорин	< 5 мг/(кг×сут.) при нефротическом синдроме
Гидроксихлорохин, НПВС в терапевтических дозах	

Экстракорпоральная терапия: плазмаферез



Абсолютные показания к лечению глюкокортикостероидами при СКВ:

1. Высокая воспалительная активность,
2. Поражение внутренних органов, в первую очередь нефрит,
3. Поражение ЦНС,
4. Гематологические нарушения.

Основные препараты для лечения СКВ

Глюкокортикостероиды для приема внутрь.

Наиболее часто применяемые - преднизолон, метилпреднизолон (метипред, медрол), применяются редко или как альтернатива - триамсинолон.

Глюкокортикостероиды для внутривенного введения (пульс-терапия). Наиболее часто применяемые - метилпреднизолон (метипред, солюмедрол, урбазон).

Иммунодепрессанты. Наиболее часто применяемые - циклофосфамид (циклофосфан), азатиоприн (имуран). Применяются редко или как альтернатива - хлорамбуцил (хлорбутин), метотрексат, циклоспорин А (сандиммун).

Схемы применения основных препаратов для лечения СКВ

Преднизолон внутрь.

1. подавляющая терапия - 1-1,5 мг/кг/сут (в среднем 50-60 мг/сут) 4-8 недель,
2. поддерживающая терапия - 5-10 мг/сут (10-15 лет, часто пожизненно).

Метилпреднизолон внутривенно.

1. подавляющая терапия - 500-1000 мг в соответствии со схемой интенсивной терапии,
2. поддерживающая терапия - 500-1000 мг 1 раз в месяц (до 24 месяцев).

Интенсивная терапия СКВ

Основные показания к применению пульс-терапии:

1. Активный люпус-нефрит (особенно с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, быстрым повышением уровня креатинина),
2. Острое тяжелое поражение ЦНС (менингоэнцефалит, энцефаломиело-полирадикулоневрит, поперечный миелит)
3. Гематологический криз, глубокая тромбоцитопения,
4. Язвенно-некротический кожный васкулит,
5. Легочный васкулит,
6. Высокая активность болезни, резистентная к терапии

Основной метод интенсивной терапии системной красной волчанки - пульс-терапия - проводится метилпреднизолоном в дозе **500-1000 мг/сут** внутривенно.

Дозы менее **1000 мг** метилпреднизолона в сутки применяются при повышенном риске побочных явлений - у пожилых больных, при наличии высокой артериальной гипертензии, выраженной сердечной недостаточности и др.

Реже используется дексаметазон в средней дозе **100-150 мг** в сутки по различным схемам.

Наиболее распространенные методики интенсивной терапии:

- 1. Классическая пульс-терапия по 1000 мг метилпреднизолона в сутки внутривенно капельно в течение 3 последовательных дней (3000 мг на курс),**
- 2. Введение в/в уменьшенных доз метилпреднизолона (250-500 мг/сут) до достижения суммарной дозы около 3000 мг на курс,**
- 3. Ежемесячное введение внутривенно 1000 мг метилпреднизолона в течение 6-12 месяцев,**
- 4. Комбинированная пульс-терапия в/в 1000 мг метилпреднизолона 3 дня подряд + 1000 мг циклофосфана в 1-й или 2-й день (метилпреднизолон и циклофосфан вводятся последовательно),**

Дополнительные методы патогенетической терапии СКВ

Плазмаферез является методом выбора при острых состояниях и крайне высокой активности болезни, резистентности к терапии. Плазмаферез проводится курсом по 3-6 процедур через день или 2 раза в неделю, а также программно - 1 раз в месяц ежемесячно в течение года и более и во избежание синдрома "рикошета" всегда сочетается с последующим в/в введением глюкокортикоидов и циклофосфана.

Синхронная интенсивная терапия:

проведение плазмафереза курсом (3-6 процедур) с последующей комбинированной пульс-терапией с глюкокортикоидами и циклофосфаном.

Сразу после первой процедуры плазмафереза производится последовательное введение 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфана, после повторных сеансов плазмафереза при курсовом лечении вводят в/в только метилпреднизолон в дозе 500-1000 мг.

Синхронная интенсивная терапия также может проводиться ежемесячно в течение 12 месяцев и более.

Внутривенное введение
иммуноглобулина (сандоглобулин,
иммуноглобулин человека нормальный):

1. Блокада FC-рецепторов и FC-зависимого синтеза аутоантител,
2. Антиидиотипическая активность,
3. Модуляция активности Т-лимфоцитов и синтеза цитокинов,
4. Изменение структуры и растворимости циркулирующих иммунных комплексов.

Циклоспорин А - механизм действия при СКВ связан с ингибированием синтеза интерферона-альфа и способен подавлять экспрессию лиганда CD40 на мембране Т-лимфоцитов.

При СКВ применяют невысокие дозы циклоспорина А (менее 5 мг/кг/сут, чаще 2-2,5 мг/кг/сут).

Показаны эффективность при люпус-нефрите (выраженный антипротеинурический эффект), тромбоцитопении, анемии и лейкопении, кожных проявлениях СКВ, рефрактерном к терапии полисерозите и артрите. На фоне терапии циклоспорином А снижается уровень антикардиолипидных и антитромбоцитарных антител.

Миофетил Микофелат (Селлсепт) - селективный иммуносупрессант. Активное соединение - микофенольная кислота - неконкурентный ингибитор фермента, лимитирующего скорость синтеза гуазиновых нуклеатидов, проявляет цитостатическую, а не цитотоксическую активность.

Более выраженный антипролиферативный эффект в отношении Т-, и В-лимфоцитов, обладает антипролиферативным действием в отношении мезангиальных клеток почек, подавляет образование антител.

Спасибо за внимание!

Спасибі за увагу!

Thank you for your attention!

أشكركم على اهتمامكم

আপনার মনোযোগের জন্য আপনাকে ধন্যবাদ

İlginiz için teşekkür ederiz