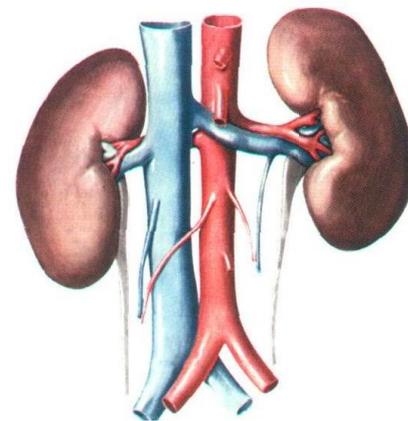
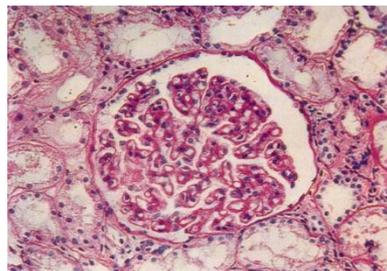


СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА



Кафедра факультетской терапии КГМУ
Профессор Л.Н.Елисева
2006

МКБ-10: М32 Системная красная волчанка

СКВ- иммунокомплексное заболевание с генетическим несовершенством иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем.

Системная красная волчанка (СКВ) - системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоАТ к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов.

«АУТОТОКСИЧЕСКИЙ УЖАС»

Эрлих

- 1845г Ferdinand von Hebra – описал сыпь «бабочка»
- 1895г William Osler – описал системные симптомы («экссудативная эритема»)
- 1948г William Hargraves описал LE-клетки в костном мозге
- 1956г Peter Miescher – абсорбция LE-фактора клеточными ядрами
- 1958г George Friou – описал метод идентификации анти ядерных АТ меченных флуоресцентным антигаммаглобулином

Страдали СКВ и умерли

Flannery O`Connor – южно-амер. писательница

Ferdinand Marcos – президент Филиппин

Страдали СКВ и умерли

Flannery O'Connor – южно-амер. писательница

Ferdinand Marcos – президент Филиппин

*Из письма
Флэннери О'
Коннор,
страдающей
СКВ*



- **«Мне страшно:
волк терзает
меня изнутри».**

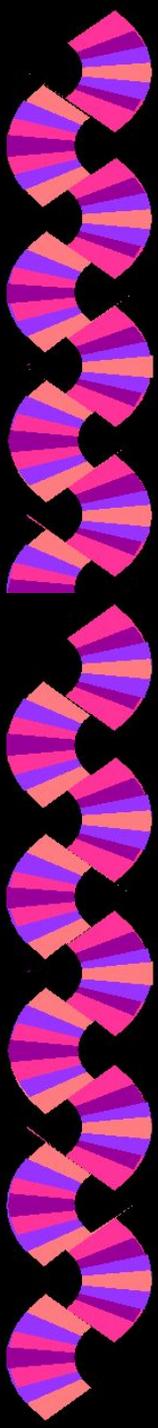
Этиология СКВ неизвестна, первичную профилактику не проводят

Скрининг не проводят

- Распространенность: 4 –250 случая на 100 000 населения в год.
- В США заболеваемость СКВ 50-70 новых случаев на 1 млн насел. Во всех климатических поясах
- Более 70% заболевают в 14- 40 лет (пик 14-25 лет).
- М:Ж 1:8 - 1:10, у детей 1:3
патогенез неясен
- ? медленных вирусов (ретровирусов)?
- ? наследственность DR2, DR3 ?
- ? гормональные факторы (отрицательное влияние эстрогенов) ?
- факторы окружающей среды: УФО, бактериальное загрязнение, ЛС
- ↑ частоты СКВ среди лиц черной расы, китайцев, пуэрториканцев

Циркулирующие иммунные комплексы откладываются в субэндотелиальном слое БМ сосудов многих органов, вызывают воспалительную реакцию, активизируют комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождая кинины, ПГ и др. повреждающие в-ва

Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции..



СКВ и вирусные инфекции.

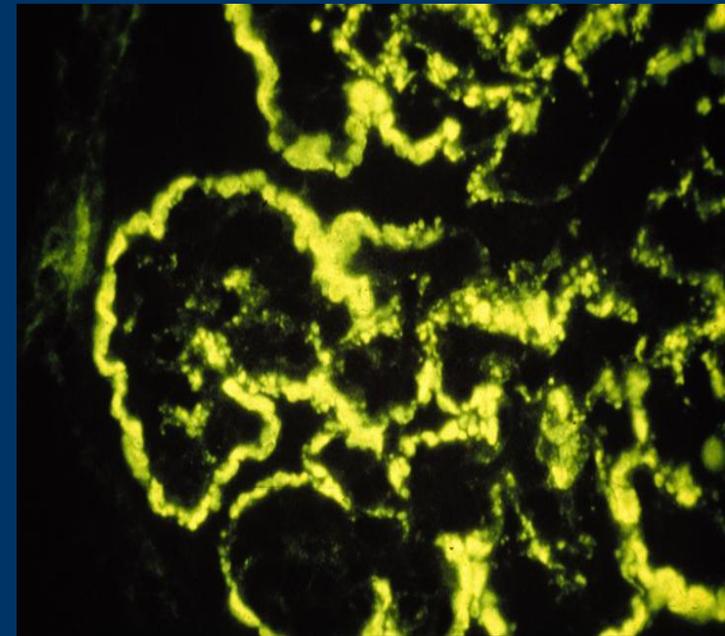
- ☒ Прямая индукция вирусов на систему HLA.
- ☒ Молекулярная мимикрия и перекрестные реакции между вирусами и клетками хозяина.
- ☒ Формирование новых антигенных

СКВ и вирусные инфекции.

- ☒ Возможность репликации вирусов в иммуно-компетентных клетках.
- ☒ Поликлональная стимуляция широкого спектра антител.
- ☒ Угнетение Т-супрессорных лимфоцитов.
- ☒ Увеличение синтеза ИФ-гамма, усиливающего экспрессию МНС 1 и 2 классов.

Калден И.Р.: иммунопатогенез СКВ.

- Клинический полиморфизм СКВ зависит от взаимодействия аутоАТ с различными тканями.
- Апоптоз (гистон H24).
- Дефект системы комплемента.
- Активация В-системы.
- Повышение содержания антител (ЦИК, АНФ, АФЛ АТ, перекрестно-реагирующие АТ, внутриклеточные антитела, АТ к ДНК).



СКВ (патогенез)

Дисфункция Т-
системы

Дисфункция В-системы

Нарушение процессов их взаимодействия

Приобретение ДНК
антигенных свойств

Появление множества
АТ и аутоАТ

Образование иммунных комплексов

Поражение почек, сосудов, ЦНС, легких, суставов ...

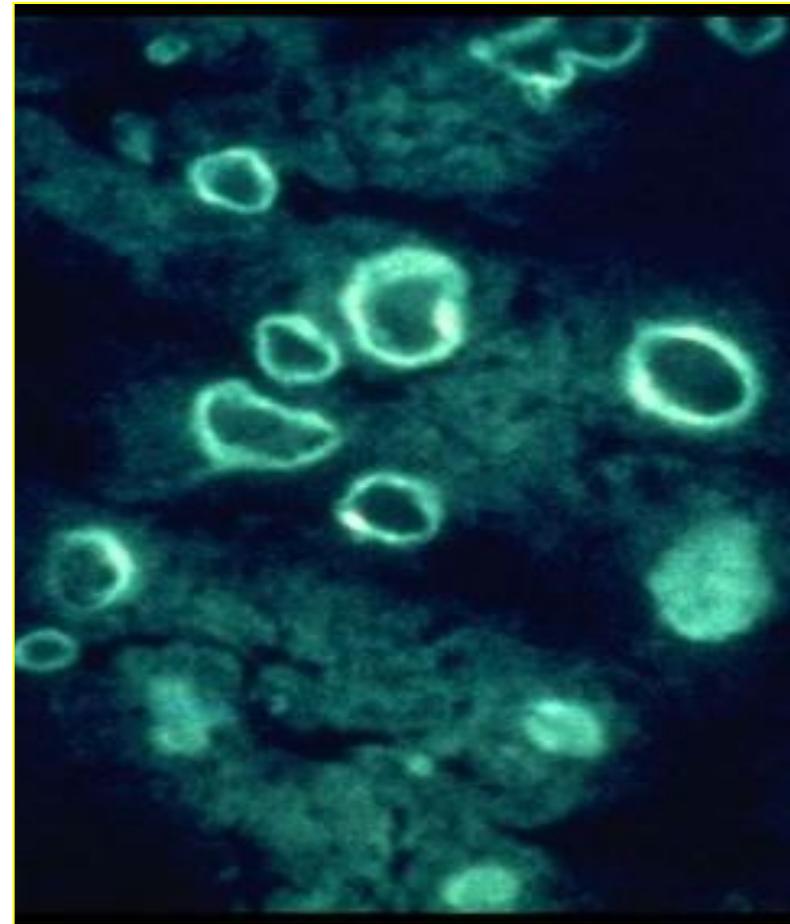
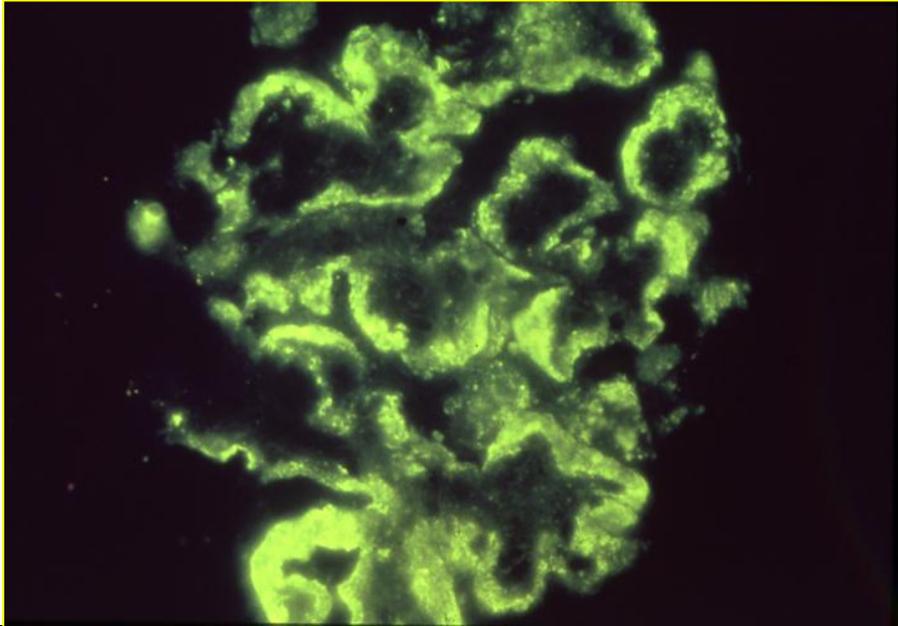
СКВ. Роль иммунных комплексов.

Отложившиеся в тканях иммунные комплексы вызывают воспалительную реакцию, активируя комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождая кинины, простагландины и другие повреждающие вещества.

Этиология?

Нарушение взаимодействия Т- и В- системы
Появление АТ и аутоАТ
Образование ИК

Th 2- *иммунный ответ*
Гуморальный тип
иммунного ответа



ТЕЧЕНИЕ СКВ

- Острое
- Подострое
- Хроническое

Степени активности:

- минимальная
- умеренная
- высокая

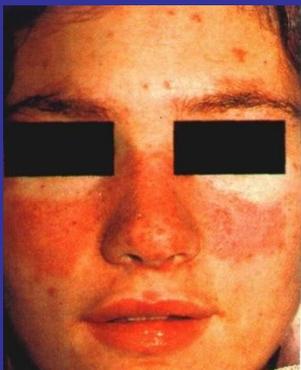
ОСОБЫЕ ФОРМЫ:

- ◆ СКВ в пожилом возрасте
- ◆ Неонатальная СКВ (Ig-AT к Ro(SS-A))
 - ◆ СКВ + АФС

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

[Пересмотренные критерии 1982]:

(Revidierte Kriterien von 1982, Tan et.al., Arthritis Rheum. 25: 1271-1277, 1982)



1. Эритема в виде бабочки (50%):

фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся, в области щек (чаще при свободных носогубных складках)

2. Дискоидные изменения кожи:

эритематозные, приподнимающие кожные пятна со спаянными кератозными участками и фолликулярными пробками; атрофические рубцы могут появляться в старых повреждениях



3. Фотосенсибилизация: (70%)

покраснение кожи - необычная реакция на солнце

(40%)

4. Изъязвление в полости рта или носоглотки: безболезненные



5. Неэрозивный артрит:

2 или более периферических сустава

6. Серозит:

плеврит или перикардит.

7. Вовлечение почек:

протеинурия > 0,5 г/сут. или цилиндрурия

8. Вовлечение ЦНС:

судорожные припадки или психозы

9. Изменения крови:

гемолитическая анемия или лейкопения < 4000/м³, лимфопения < 1500/м³ или тромбоцитопения < 100000/м³, не индуцированные медикаментами

10. Иммунологические изменения:

положительный тест на LE-клетки или положительный анти-ДНК или положительный анти dsDNA –АК или положительный anti-Sm-АТ или ложноположительный люэс-тест

11. Антинуклеарные АТ:

повышение титра антиядерных антител методом иммунофлюоресценции или подобным.

Достоверно при 4 и более критериях

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Классическая триада:

- кожа (бабочка),
- почки (люпус нефрит),
- суставы (артрит, артралгии)



Общие симптомы Утомляемость, недомогание, лихорадка, снижение аппетита, тошнота, похудание (95%)

Поражения опорно-двигательного аппарата (95%):

- Артралгия, миалгия (95%)
- Полиартрит без эрозий (60%)
- Деформация кисти (10%)
- Миопатия (40%)
- Миозит (5%)
- Асептический некроз кости (15%)



- Выделяют 28 вариантов кожных изменений при СКВ.
- Кожные изменения отсутствуют у 10 -15% больных.
- У 20-25% кожный синдром бывает начальным признаком болезни.
- У 60-70% больных появляется на разных этапах заболевания.



СЛИЗИСТЫЕ



•Дискоидные очаги (15%)



Поражения глаз 15%
Хориоидит 5%
Конъюнктивит, эписклерит 10%
Ксерофтальмия 15%

Алопеция (генер. и очаг.) (40%)



Поражения ЖКТ 45%
общие 30%
Васкулит + кровотечение/перфорация – 5%
Асцит <5%
Изменение активности ферментов 40%



Васкулиты, АФС



С-дром Рейно

Тромбозы 15% (Вен 10%, Артерий 5%)
Самопроизвольный аборт 30%

Панникулит (5%), livedo reticularis



СКВ. Поражение суставов

- Артралгии встречаются у 100% больных.
- Чаще всего поражаются ПМФ, ПФ, запястно-пястные и коленные суставы.
- Процесс обычно симметричный.
- Тендиниты нередко вызывают сгибательные контрактуры пальцев рук.
- Рентгенологически: эрозии редко (1-5%), асептические некрозы костей - до 25%).



СКВ. Поражение сердца.

Поражение сердца при СКВ ~ 55%

Поражение клапанов ~ 50%

Перикардит ~ до 48%

Миокардиальная дисфункция ~ 78 %.

Поражение клапанов

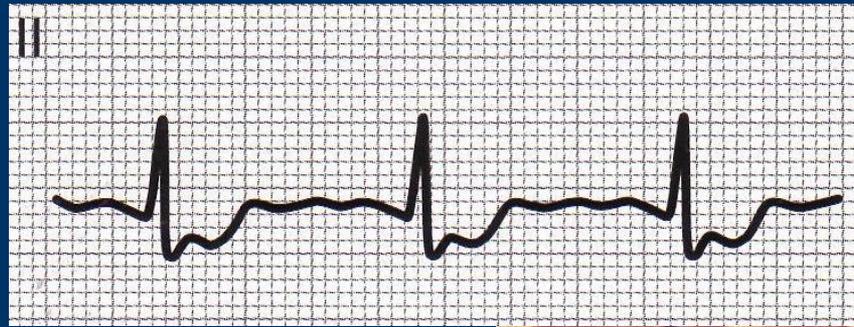


- **Систолические шумы** у 6 - 44% пациентов.
- Причины: *поражение клапанов сердца (органический шум), анемия, лихорадка, тахикардия, кардиомегалия (функциональный шум)*.
- **Диастолические шумы** - у 1-3% пациентов: *недостаточность АК*, (требующая протезирования).
- Поражение **МК** часто, но бессимптомно.
- ПМК при СКВ до 25% случаев

Эндокардит

- Эндокардит Лимбана-Сакса - нередкое осложнение СКВ .
- В одном отчете у 7 пациентов из 74 (ТТЭхо)
- НО при ТЕЭхо - у 43%
- Эндокардит Лимбана-Сакса часто ассоциирован с **АФС**
- *Verrucous* эндокардит обычно бессимптомен
- Возможны системные эмболии.

Миокардит



- Часто не диагностируется. Манифестирует от 8 до 25%
- Его следует подозревать при длительно существующей **тахикардии**, несоответствующей t° тела, **нарушениях на ЭКГ** и **необъяснимой кардиомегалии**.
- Эхокардиография может выявить нарушения **систолической и диастолической функции ЛЖ**
- Острый миокардит может сопровождать другие проявления острой СКВ, обычно – перикардит
- Миокардит следует лечить преднизолоном и проводить симптоматическую терапию сердечной недостаточности.

Нарушения проводимости

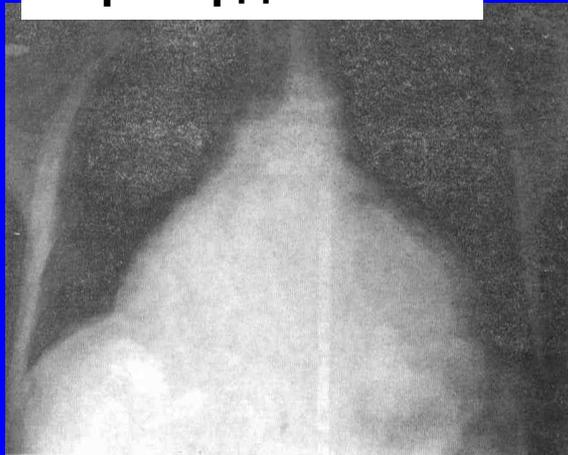
- Нарушения проводимости, которые могут присутствовать как последствия активного или перенесенного в прошлом перикардита и/или миокардита отмечены у 34-70% пациентов с СКВ.
- Врожденный сердечный блок может быть частью неонатального люпус-синдрома.
- У многих матерей этих детей встречается или СКВ, или синдром Шегрена, антитела к Ro (SS-A) и/или La (SS-B), и HLA-DR3
- anti-Ro and anti-La антитела могут индуцировать аутоиммунное поражение, предотвращающее нормальное развитие проводящих путей (волокон) сердца.
- Рекомендуется, чтобы титр anti-Ro антител измерялся в раннем сроке беременности у женщин больных СКВ.

Поражение коронарных артерий

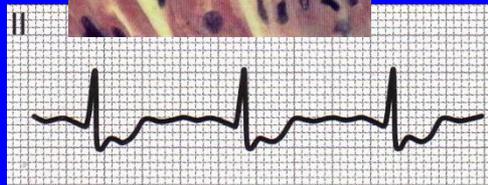
- Поражение КА диагностируется у 2-6% пациентов с СКВ и может приводить к **острому ИМ** у молодых женщин
- Поражение КА (стенокардия, ИМ, ХСН - ведущая причина смерти у больных, страдающих СКВ свыше 10 лет.
- В одном из отчетов поражение КА встречалось в 8.3% у 229 пациентов и было ответственно за 3 из 10 смертельных исходов.

Поражение сердца и легких (60%)

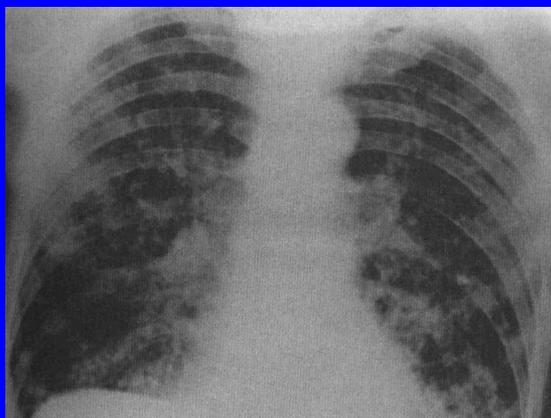
Перикардит 30%



Миокардит - 10%



**Асептический тромбоэндокардит 10%
(Либмана-Сакса)**



Плеврит 50%

Волчаночный пневмонит 10%

Интерстициальный фиброз легких 5%

Легочная гипертензия < 5%

РДСВ,

диффузная кровоточивость паренхимы - < 5%

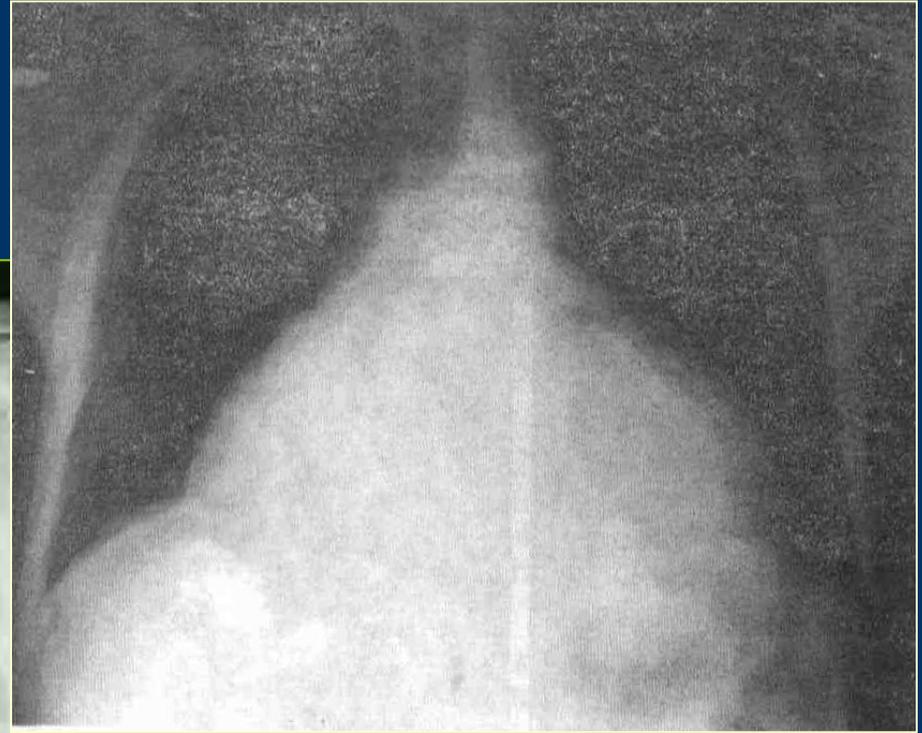
СКВ. Поражение легких.

- Сухой или выпотной плеврит.
- Люпус-пневмонит (дисковидные ателектазы в базальных отделах легких или интерстициальное поражение)
- Отек легких

Поражение перикарда

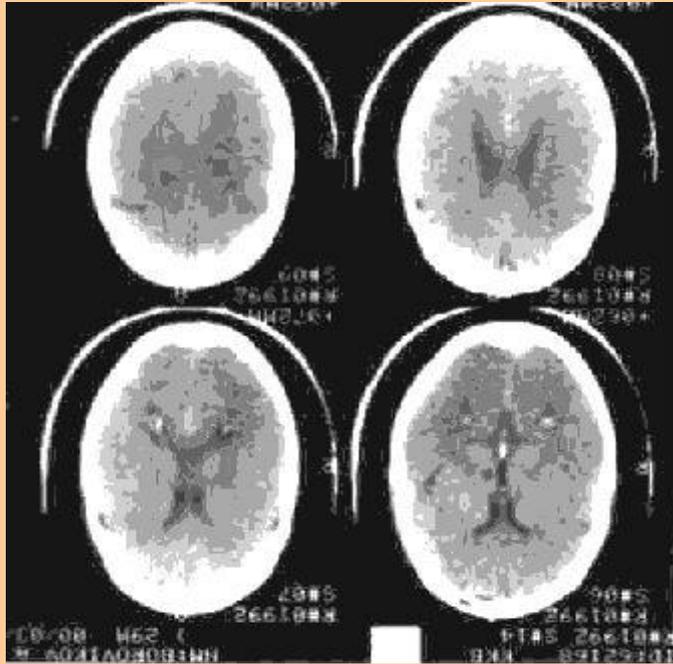
- Наиболее частое поражение сердца при СКВ.
- Доброкачественный перикардит может предшествовать клиническим проявлениям СКВ.
- Боль в груди, шум трения перикарда, ЭхоКГ
- Выпот - *фибринозный экссудат / транссудат* может содержать *антинуклеарные антитела, LE-клетки, комплемент и иммунные комплексы.*
- В перикарде могут обнаруживаться очаги воспалительного повреждения с иммунными комплексами.
- *тампонаде и констриктивный перикардит* редки
- серьезное осложнение – развитие *гнойного перикардита*

СКВ. Перикардит

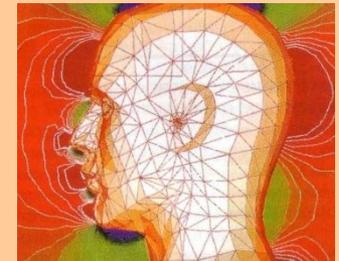


Перикардит до 30%

Поражение ЦНС (60%)



- Когнитивные нарушения – 50%
- Головные боли -25%
- Судорожные припадки – 20%
- ЧМ н, ОНМК и др.поражения15%
- Полинейропатии – 15%
- Психозы – 10%



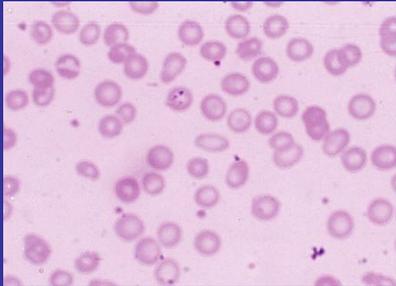
**Синдром Снеддона
АГ + ливедо + ИМ**



СКВ. Поражение нервной системы.

- Отмечается почти у всех больных.
- Одной из главных причин поражения ЦНС является сосудистая патология.
- Воздействие антинейрональных антител.
- Инсульты, тромбозы вследствие развития АФС.
- Острый поперечный миелит вследствие ишемического некроза и демиелинизации волокон спинного мозга.
- Полинейропатии.
- Психические нарушения.

Гематологические синдромы (85%)



- о Нормоцитарная нормохромная анемия -70%
- о Гемолитическая анемия - 10%
- о Лейкопения (< 4000 мкл~) – 65%
- о Лимфопения (< 1500 мкл~) – 50%
- о Тромбоцитопения (< 100 000 мкл~) – 15%
- о Ингибиторные коагулопатии 10-20%
- о Спленомегалия - 15%
- о Увеличение лимфоузлов - 20%



Синдром Эванса:

Тромбоцитопения+ гемолитическая анемия

СКВ. Поражение почек.

30% СКВ - АТ к АГ «Ro/SS-A» Белки, связанные с РНК (синдром Шегрена, подострой кожной красной волчанке, врожденной недостаточности компонентов комплемента, СКВ без антинуклеарных АТ, у пожилых больных СКВ, при волчанке новорожденных, врожденной АВ-блокаде.

Могут вызывать гломерулонефрит

низкий риск гломерулонефрита

- ❖ (40%) АТ к рибо-нуклеопротеиду Белки, связанные с м я РНК
- ❖ высокий титр при ПМ, СКВ, ССД и смешанном ЗСТ.
- ❖ АТ к АГ La/SS-B 10% Фосфопротеид. Специфичны для синдрома Шегрена
- ❖ (70%) АТ к гистонам. При лекарственной волчанке
- ❖ (50%) АФЛ АТ: Волчаночный антикоагулянт, АТ к КЛ и ложный Вассерман. высокий титр IgG - высокий риск тромбозов, бесплодия, тромбоцитопении, пороков сердца
- ❖ (60%) АТ к эритроцитам - риск гемолитической анемии
- ❖ (30%) АТ к тромбоцитам - тромбоцитопении
- ❖ (70%) АТ к лимфоцитам - лейкопения, нарушение функций Т-лимфоцитов
- ❖ (60%) АТ к нейронам - высокий титр IgG = СКВ с поражением ЦНС
- ❖ (20%) АТ к Р-белку рибосом - СКВ с депрессией и психозами

Системные поражения при СКВ и прогноз обусловлены:

Смешанным повреждением

1. Цитотоксическое
2. Иммунокомплексное
3. Тромботическое

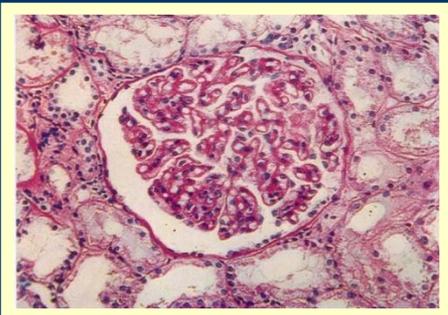
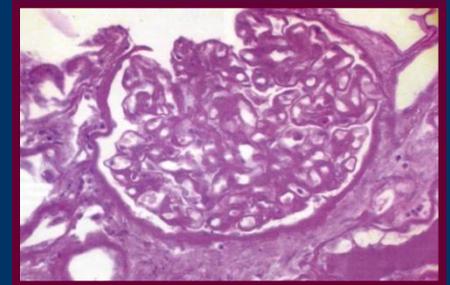
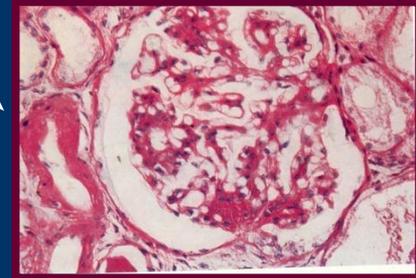
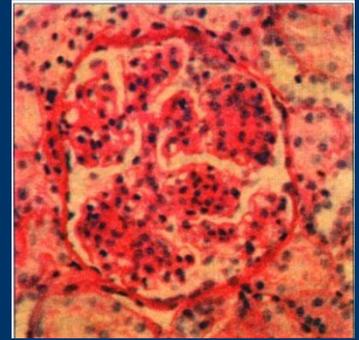
Клиническое поражение почек 50%-70%
Морфологическое – чаще
Варианты поражения почек:

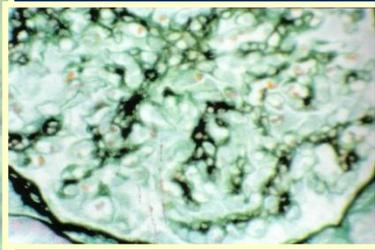
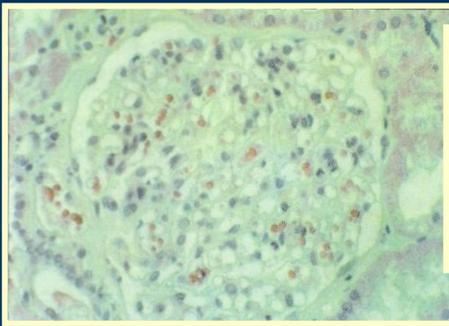
1. Гломерулонефрит
2. Некротизирующий гломерулонефрит
3. Инфаркты почек
4. Тубулоинтерстициальные повреждения
5. Реноваскулярная гипертензия

Волчаночный нефрит - полиморфологичен

Морфологическая классификация волчаночного нефрита
ВОЗ (1982г)

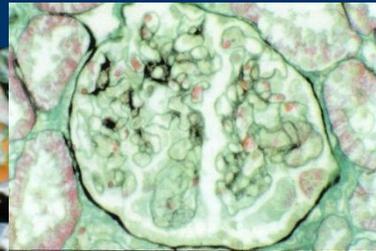
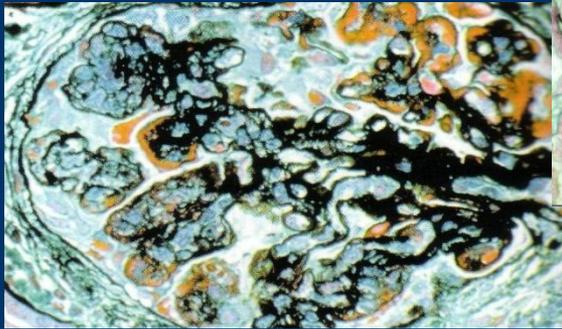
1. класс отсутствие изменений в биоптате
2. класс мезангиальный гломерулонефрит
3. класс очаговый пролиферативный нефрит
4. класс – диффузный пролиферативный гломерулонефрит
5. класс – мембранозный гломерулонефрит
6. класс – склерозирующий гломерулонефрит





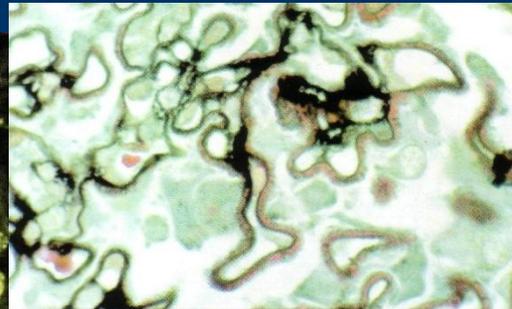
Класс II СКВ
очаговая пролиферация мезангия

Протеинурия (> 500 мг/сут) 50%
Клеточные цилиндры 50%
Нефротический синдром 25%
Почечная недостаточность 5-10%



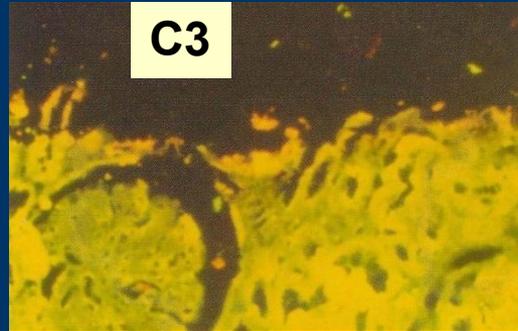
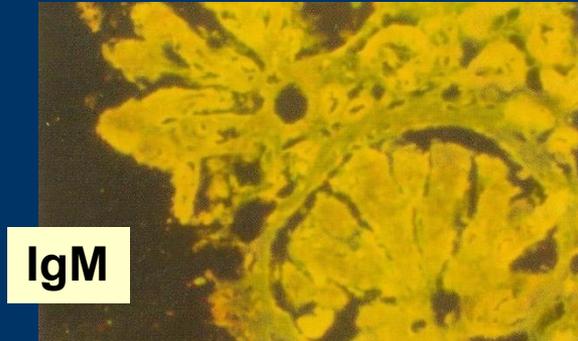
Класс IV СКВ
Диффузная пролиферация с/без некроза

IgG in SLE



Класс V СКВ
Мембранозный нефрит

Иммунофлюоресцентный метод



Специфичны для СКВ:
Фибриноидный некроз кп
Кариопикноз и кариорексис
Гематоксилиновые тельца
Гиалиновые тромбы
«проволочные петли»

В.В.Серов (1980):

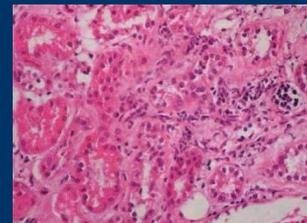
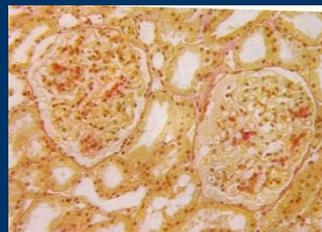
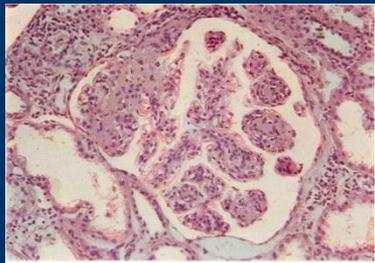
очаговый и диффузный пролиферативный нефрит,

Мембранозный

Мезангиопролиферативный

Мезангиокапиллярный

фибропластический



ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ

ИНДЕКС ХРОНИЗАЦИИ

Гломерулосклероз
Фиброзные полулуния
Атрофия канальцев
Интерстициальный фиброз

Гломерулосклероз и фиброзные полулуния:

0 – отсутствуют
1 – поражено < 25% ткани клубочка
2 – поражено 25-50% ткани клубочка
3 – поражено более 75% - « - »- « - » -

Атрофия канальцев и интерстициальный фиброз

0- отсутствуют
1- легкая
2 – умеренная
3 – тяжелая степень

Макс. ИХ = 12

ИНДЕКС АКТИВНОСТИ

Клеточная пролиферация
Фибриноидный некроз
Клеточные полулуния
Гиалиновые тромбы
Лейкоцитарная инфильтрация клуб.
Интерстициальная инфильтрация
мононуклеарными клетками

В баллах от 0 до 3
по выраженности процесса
Фибриноидный некроз 2 и выше

Макс. ИА = 24

Лекарственная волчанка.

- Некоторые лекарственные препараты могут индуцировать волчаночно-подобный синдром, особенно те, которые ацетируются в печени – **гидралазин, прокаинамид (новокаинамид)** и реже- **изониазид**.
- Поражение почек встречается редко, но могут иметь место **пролиферативный гломерулонефрит** или **нефротический синдром**.

(70%) АТ к гистонам. При лекарственной волчанке

LE - клетки

Феномен связан с присутствием в сыворотке **IgG** антител к **ДНК-гистоновому комплексу**, реагирующие с ядрами, высвобождающимися из различных клеток.

Обнаруживаются у **70-80% больных СКВ**

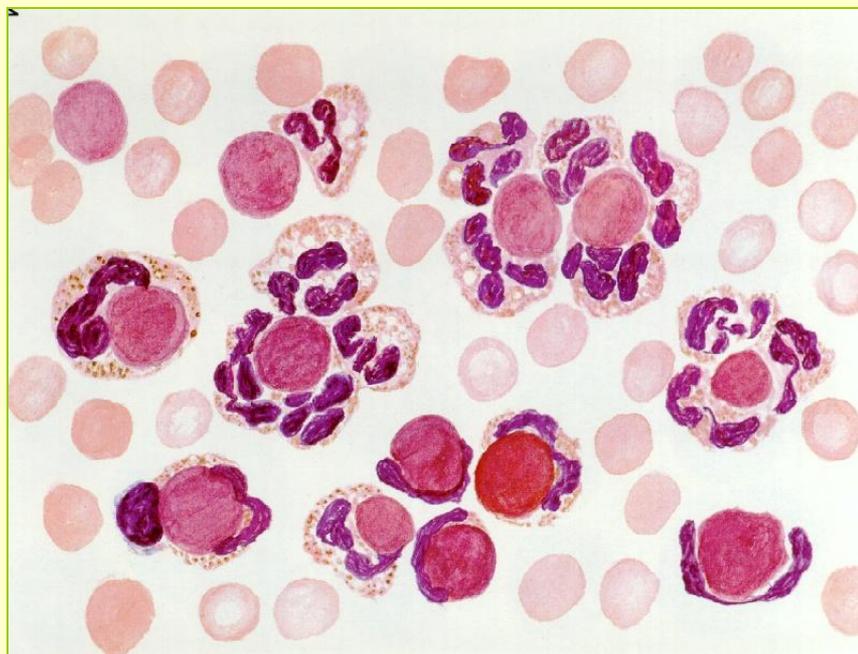
70-80% б-ых лекарственной волчанкой

20% б-ых дискоидной волчанкой

15% активный гепатит

5-15% б-ых РА, Шегрена

Низкая чувствительность, трудности стандартизации



Общ. ан. крови - панцитопения.
LE - клетки обнаруживаются в 50-80% случаев.

Антинуклеарный фактор отсутствует у 5% больных.

Наличие АТ к н-ДНК.

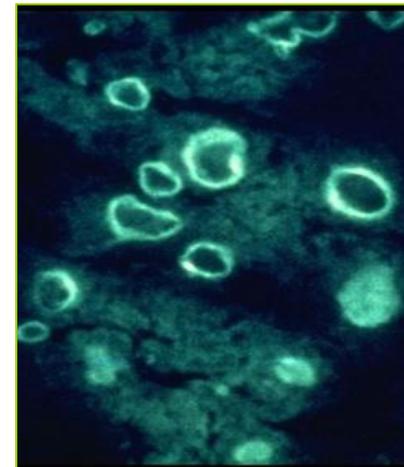
Волчаночный антикоагулянт (АТ к 8, 9 и 12 факторам свертывания).

СКВ. Антинуклеарный фактор.



- СКВ: >95%
- Выявляется при воспалительных, инфекционных и опухолевых заболеваниях
- Здоровые: 5%-15%
- специфичен для СКВ

- (98%) Антинуклеарные АТ (к разным ядерным АГ)
- При повторных «-» результате СКВ маловероятна
- Тест на АНАт – лучший скрининговый тест для СКВ.
- Выполнять всегда при подозрении на СКВ
- АНАт «+» в значимом титре (1:160 и выше) у всех пациентов страдающих СКВ



Выявляется при воспалении, инфекциях, опухолях
Здоровые: 5%-15%

Антитела к Sm (Smith) – антигену - маркеры СКВ в 30% случаях (ИФМ) и 20% (гемагглютинации)
Не коррелируют с активностью и вариантом течения СКВ

dsDNA- и Sm- антитела

Для СКВ высоко специфичны два вида антител

anti-double-stranded DNA (dsDNA) антитела
anti-Sm антитела

Чувствительность– 66–95%

Специфичность – 75–100%

Predictive value – 89-100%

70% Антитела к ДНК

АТ к нативной ДНК относительно специфичны для СКВ

Высокий титр - признак гломерулонефрита и ↑ активности СКВ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Синдром хр. усталости

Фибромиалгия

Болезнь Лайма

Лекарственная волчанка (гидралазин, прокаинамид, изониазид и др)

РА (Больные СКВ могут иметь положительный РФ).

Смешанная криоглобулинемия (гепатита С)

Гранулематоз Вегенера.

Узелковый полиартериит

Сывороточная болезнь

Атероматозная эмболия

ВИЧ-инфекция/СПИД

Злокачественное новообразование.

Вирусный артрит

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура





ЛЕЧЕНИЕ

(клинические рекомендации)

Ассоциация ревматологов России 2005

Л-Нефрит с минимальными изменениями: специфическая терапия не нужна

Мезангиальный люпус-нефрит:

Протеинурия > 1г/сут.: пульс-терапия МП 1000мг 3 дня, затем 0,5мг/кг р.ос

Протеинурия < 1 г/сут.: КГС и иммуносупрессоры не нужны

Мембранозный люпус-нефрит:

Протеинурия > 3г/сут (НС): пульс-терапия МП 1000мг 3 дня

+ болюс циклофосфамид 0,5-1 г/м², затем 1мг/кг р.ос

+ 1раз/месяц МП 1000мг + ЦФ 500-1000 6мес, затем 1/3мес – 2 года

Протеинурия < 3г/сут: МП 0,5-1мг/кг/сут + азатиоприн 2-3мг/кг/сут

нет эффекта - циклофосфан 3 – 5мг/кг/сут.

Пролиферативный люпус-нефрит:

Протеинурия > 1,5 +нарушение функции почек пульс МП 1000мг 3 дня
+ЦФ 0,5-1г/м², затем Преднизолон 1мг/кг/сут р.ос (пульсы ежемесячно)

Протеинурия < 1,5 г/сут.- Преднизолон0,5мг/кг/сут+ азатиоприн 2-3мг/сут
ЦФ 0,5-1г/м² 1 раз в 3 мес, азатиоприн 2-3 мг/кг/сут

- В/в иммуноглобулин: тяжелая резистентная тромбоцитопения при риске кровотечений
- Микофенолата мофетил: люпус-нефрит рефрактерный к ЦФ
- Плазмаферез (+пульс ГКС, ЦФ): цитопения, криоглобулинемия, васкулит, поражение ЦНС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- При развитии ХПН: гемодиализ, трансплантация почки
- Ритуксимаб (Мабтера)

**Если против какой-либо
болезни предлагают
много средств, это
значит, что болезнь
не излечима.**



А.П. Чехов



Желаю здоровья