

***Современный подходы к
классификации и лечению
СКВ***

■ Баба Яга



Системная красная волчанка (СКВ)

– системное аутоиммунное заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител, отложению иммунных комплексов в различных органах и тканях, приводящих к их дисфункции или необратимым морфологическим изменениям

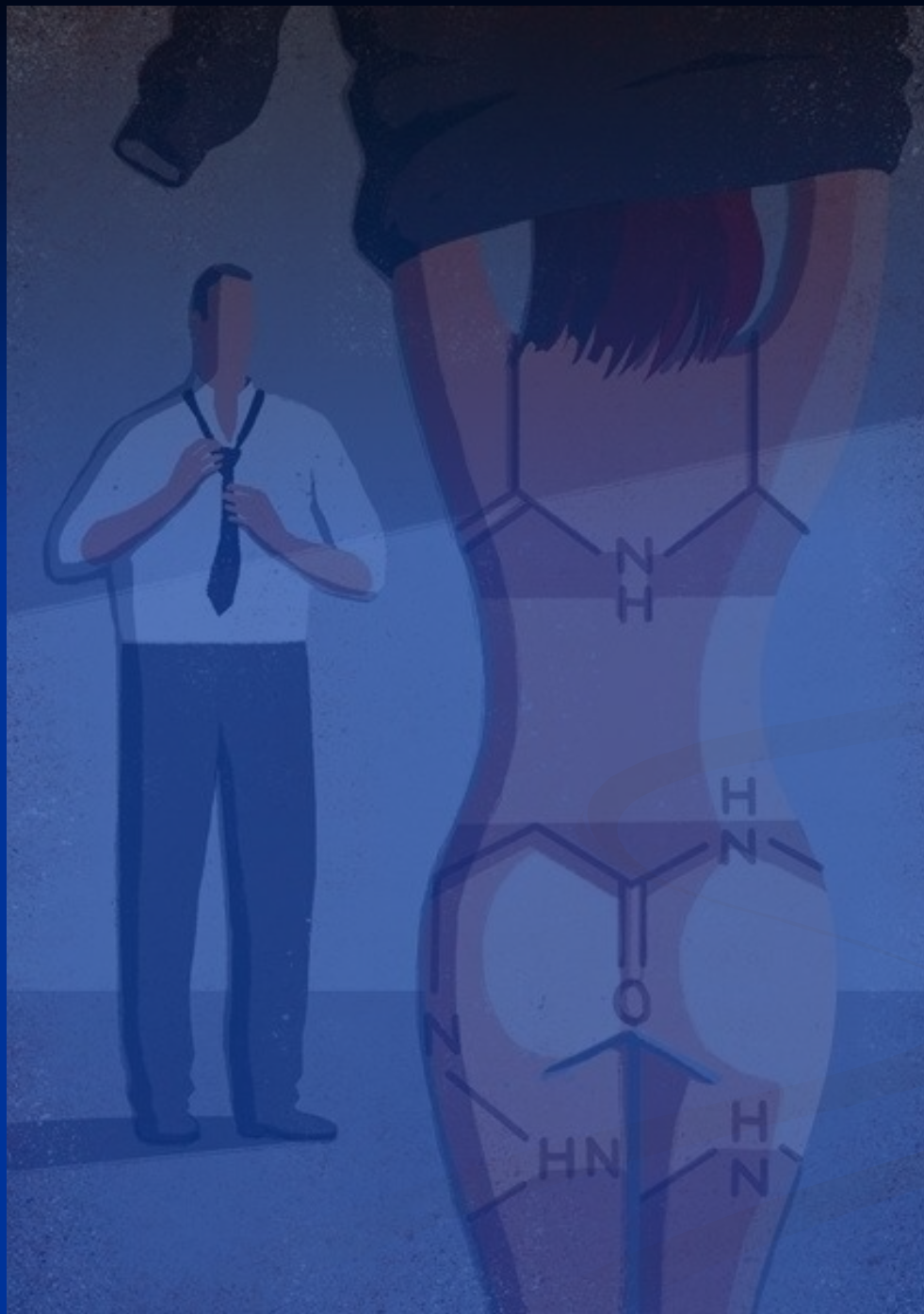
Распространенность СКВ

- У 70 % пациентов СКВ выявляется в возрасте 14-40 лет.

Пик заболеваемости приходится на возраст 14-25 лет. Соотношение женщин к мужчинам, страдающим СКВ, составляет 8:1 - 10:1.

Michael Jackson, Lupus and Autoimmune Diseases





Этиология СКВ

1. Вирусы, принадлежащие к РНК группе, – кори, краснухи, парагриппа, паротита. ДНК – содержащие вирусы – Эпштейн – Барра, простого герпеса, ротавирусы (т.н. медленные или латентные вирусы).
2. Генетическая предрасположенность – СКВ встречается в 3- 4 раза чаще в семьях, в которых родственники страдают данным заболеванием или другими ревматическими формами патологии. При СКВ чаще всего встречаются антигены HLA B7, B35, DR2, DR3. Причем при наличии люпус – нефрита повышается A9 и B 18; при остром и подостром течении чаще определяется носительство A11, B 7, B 35.
3. Дисгормональные нарушения - преобладают молодые женщины; нередко развитие или обострение заболевания происходит после родов, абортов; нарушения метаболизма эстрогенов с увеличением их активности, а так же повышение частоты заболеваемости у больных синдромом Кляйнфельтера.

Влияние препаратов на развитие СКВ

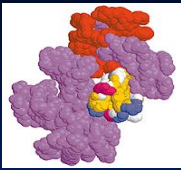
Определенная Ассоциация	
Oral contraceptives	Methyldopa
Hydralazine	Procainamide
Isoniazid	Quinidine
Возможная Ассоциация	
Beta-blockers	Methimazole
Captopril	Nitrofurantoin
Carbamazepine	Penicillamine
Cimetidine	Phenytoin
Ethosuximide	Propylthiouracil
Hydrazines	Sulfasalazine
Levodopa	Sulfonamides
Lithium	Trimethadione

Влияние препаратов на развитие СКВ

Невозможная Ассоциация

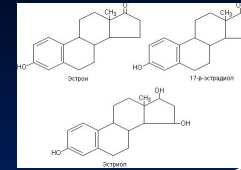
Allopurinol	Penicillin
Chlorthalidone	Phenylbutazone
Gold salts	Reserpine
Griseofulvin	Streptomycin
Methysergide	Tetracyclines

Патогенез СКВ



HLA A11,
B7, B35, DR2
и DR3

Триггерные факторы (вирусная инфекция, лекарственные препараты, инсоляция, нервно-психический стресс)

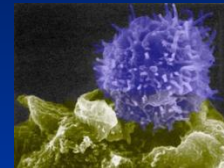


Эстрогенная стимуляция

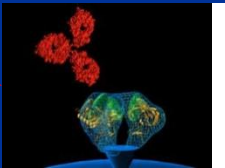
НАРУШЕНИЯ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ



Избыточная активность В-лимфоцитов



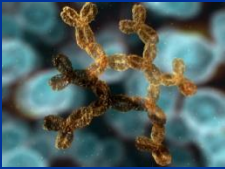
Нарушение супрессорной и хелперной Т-клеточной регуляции



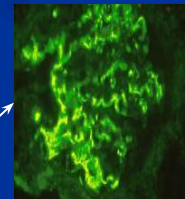
Избыточная продукция антител к ДНК и антинуклеарных антител



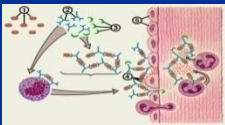
Гиперпродукция провоспалительных цитокинов



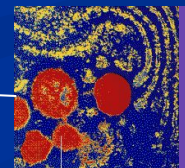
Взаимодействие антигенов и антител с участием компонентов комплемента (C_1 , C_3 , C_4) ведет к образованию ЦИК



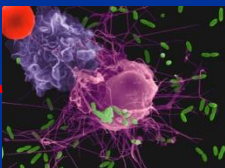
Отложение ЦИК в различных органах и тканях, в том числе в сосудистой стенке



Нарушение клиренса ЦИК



Освобождение лизосомальных ферментов (повреждение тканей)



Продукты деструкции являются антигенами, к которым образуются новые антитела



Морфологические изменения при СКВ

- Характерны изменения соединительной ткани с увеличением количества фибробластов и участками склероза
- генерализованное поражение сосудов (в капиллярах, артериолах и венулах – отмечается продуктивный васкулит, а при высокой активности воспаления – фибриноидный некроз сосудистых стенок, с формированием микроаневризм)
- Поражение ядер клеток, характеризуется их деформацией, кариопикнозом, наличием «тематоксилиновых телец» в зоне поражения, а также их фагоцитозом лейкоцитами (LE – клетки).

Классификация СКВ

- *Острое течение:* внезапное начало, множественность поражения органов, быстрое вовлечение процесс печени и ЦНС.
- *Подострое течение:* заболевание начинается с поражения кожи и суставов, постепенное вовлечение других органов на фоне обострения заболевания.
- *Хроническое течение:* болезнь начинается постепенно, незаметно, преобладает поражение какого-либо одного органа (моносиндромность). С годами могут присоединяться поражения других органов.

Диагностические критерии СКВ АСР (1999 г.)

Необходимо наличие 4 и более критериев

Скуловая сыпь	Фиксированная эритема (плоская или возвышающаяся над поверхностью кожи) на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
Дискоидная сыпь	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат необычной реакции на солнечные лучи. Констатируется пациентом (анамнестически) или врачом
Язвы слизистой оболочки рта и/или носоглотки	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно болезненные
Артрит	Неэрозивные артриты не менее двух периферических суставов, проявляющихся болезненностью при пальпации, припуханием периартикулярных мягких тканей, выпотом
Серозиты	Одно из следующих: плеврит (плевральные боли, шум трения плевры, наличии плеврального выпота, утолщении плевральных листков), перикардит (подтвержденный с помощью ЭхоКГ или выслушиванием шума трения перикарда)
Поражение почек	Одно из следующих: персистирующая протеинурия $>0,5$ г/сут, клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)

Диагностические критерии СКВ АСР (1999 г.)

Необходимо наличие 4 и более критериев

Поражение почек	Одно из следующих: персистирующая протеинурия $>0,5$ г/сут, клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)
Неврологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приёма лекарственных препаратов или таких метаболических расстройств, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения): судорожные припадки, психоз
Гематологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приема лекарственных препаратов, способных вызвать эти нарушения): гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения $<4 \times 10^9$ /л (зарегистрированная два и более раз), лимфопения (уровень лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9$ /л, выявляемый не менее двух раз) тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее 100×10^9 /л)
Иммунологические нарушения	Одно из следующих: антитела к нативной ДНК в патологическом титре, наличие антител к Smith-ядерному антигену, положительный тест на антифосфолипиды, или ложноположительная реакция Вассермана в течение как минимум 6 мес. при подтверждённом отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флуоресцентной абсорбции трепонемных антител)
Антинуклеарные антитела	Повышение титра АНА в крови

Клиническая характеристика активности СКВ.

Показатель	Степень активности		
	3	2	1
Температура тела	38 ⁰ С и выше	Менее 38 ⁰ С	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	Умеренное/ Незначительное
Поражение кожи	«Бабочка» или эритема, капилляриты	Неспецифическая эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Артралгии
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Выраженный	Умеренный	Кардиосклероз
Эндокардит Либмана-Сакса	Выраженный	---	Недостаточность МК
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Диффузный гломерулонефрит	Нефротический синдром	Смешанного типа	Мочевой синдром
Поражение нервной системы	Энцефалорадикуло неврит	Энцефалоневрит	Полиневрит

Лабораторная степень активности СКВ.

Показатели	Степень активности		
	3	2	1
Гемоглобин г/л	Менее 100	100-110	120 и более
СОЭ мм/ч	45 и более	30-40	16-20
Фибриноген г/л	6 и более	5	4
У- глобулины %	30-35	24-25	20-23
LE-клетки на 1000 лейкоцитов	5	1-2	Единичные или отсутствуют
АНФ, титры	128 и выше	64	32
Тип свечения	Краевой	Гомогенный и краевой	Гомогенный
Антитела к нДНК, процент связывания ЦИК	Выраженный	Умеренный	Незначительный

Индексы активности СКВ

- **SLAM** – Systemic Lupus Activity Measurement
- **SLEDAI-2K** - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
- **ELCAM** – European Consensus Lupus Activity Measurement

SLEDAI-2K

Баллы	Проявление	Определение
8	Эпиприступ	Недавно возникший. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность мышления, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженная алогичность мышления, странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уремией или лекарственными препаратами
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум 2 из следующих: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия
8	Зрительные нарушения	Изменения на сетчатке (включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке) или неврит зрительного нерва. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях
8	Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики

SLEDAI-2K

8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее, исключая таковое вследствие атеросклероза
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, геморрагии или данные биопсии или ангио-граммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	>2 болезненных суставов с признаками воспаления (отёк или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем КФК/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения, исключая случаи мочекаменной болезни, инфекции и другие причины
4	Протеинурия	>0,5 г/сут
4	Лейкоцитурия	>5 лейкоцитов в поле зрения, исключая инфекционные причины
2	Высыпания на коже	Высыпания воспалительного характера
2	Алопеция	Повышенное очаговое или диффузное выпадение волос
2	Язвы слизистых оболочек	Изъязвления слизистой оболочки рта и носа
2	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры
2	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков; шум трения перикарда, электрокардиографическое или эхо-кардиографическое подтверждение
2	Низкий комплемент	Снижение СН50, С3 или С4 ниже нижней границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышенные уровни анти-ДНК	>25%
1	Лихорадка	>38 °С, исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	<100x10 ⁹ /л, исключая лекарственные причины

SLEDAI-2K

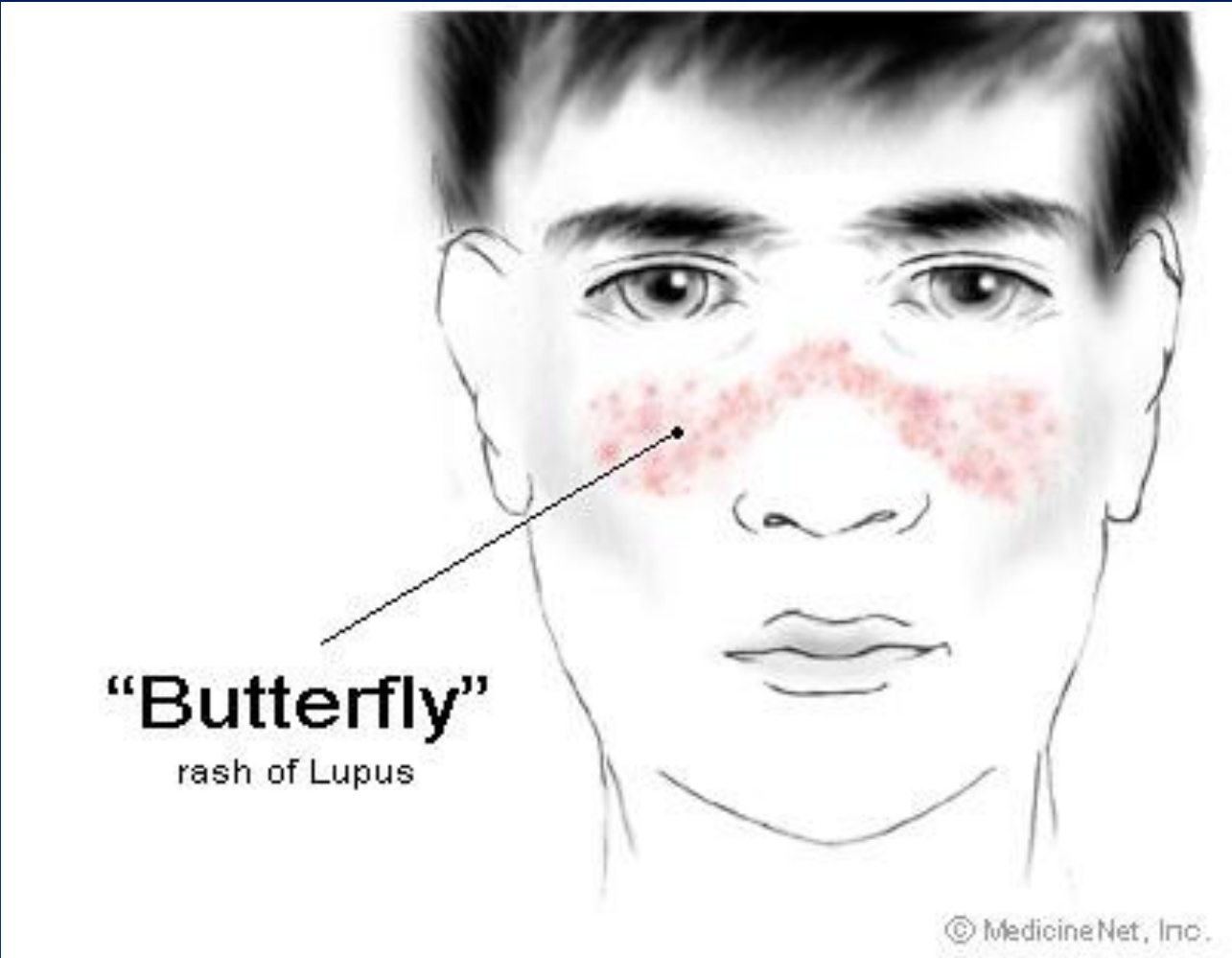
- Вносят баллы, если данное проявление присутствует на момент осмотра или имело место в течение 10 предшествовавших осмотру дней.
- SLEDAI-2K, в отличие от SLEDAI, позволяет учесть персистирующую активность, связанную с наличием кожных высыпаний, язв слизистых оболочек, алопеции и протеинурии
- SLEDAI учитывает только рецидив или первичное возникновение таких признаков, как кожная сыпь, алопеция, язвы слизистых оболочек и протеинурия, а SLEDAI-2K - наличие любого варианта данных признаков (вновь возникший, рецидив, персистирующая активность)

Встречаемость клинических признаков при СКВ

Проявления СКВ	Частота (%)
Артриты	84
Кожная сыпь	58
Лихорадка	52
Фотосенсибилизация	45
Нейропатии	39
Серозиты	36
Синдром Рейно	34
Язвы в полости рта	24
Тромбоцитопения	22
Livedo reticularis	14
Тромбозы	14
Лимфоаденопатия	12
Миозиты	9
Гемолитическая анемия	8
Поражение легких	7
Хорея	2

Иммунологические маркеры СКВ

Серологические признаки	Частота(%)
АНФ	96
Anti-ДНК	78
Anti-Ro (SSA)	25
Anti-LA (SSB)	19
Anti-RNP	13
Anti -Sm	10
РФ	18
АТ к кардиолипинам IgG	24
АТ к кардиолипинам IgM	13
Волчаночный антикоагулянт	15



“Butterfly”

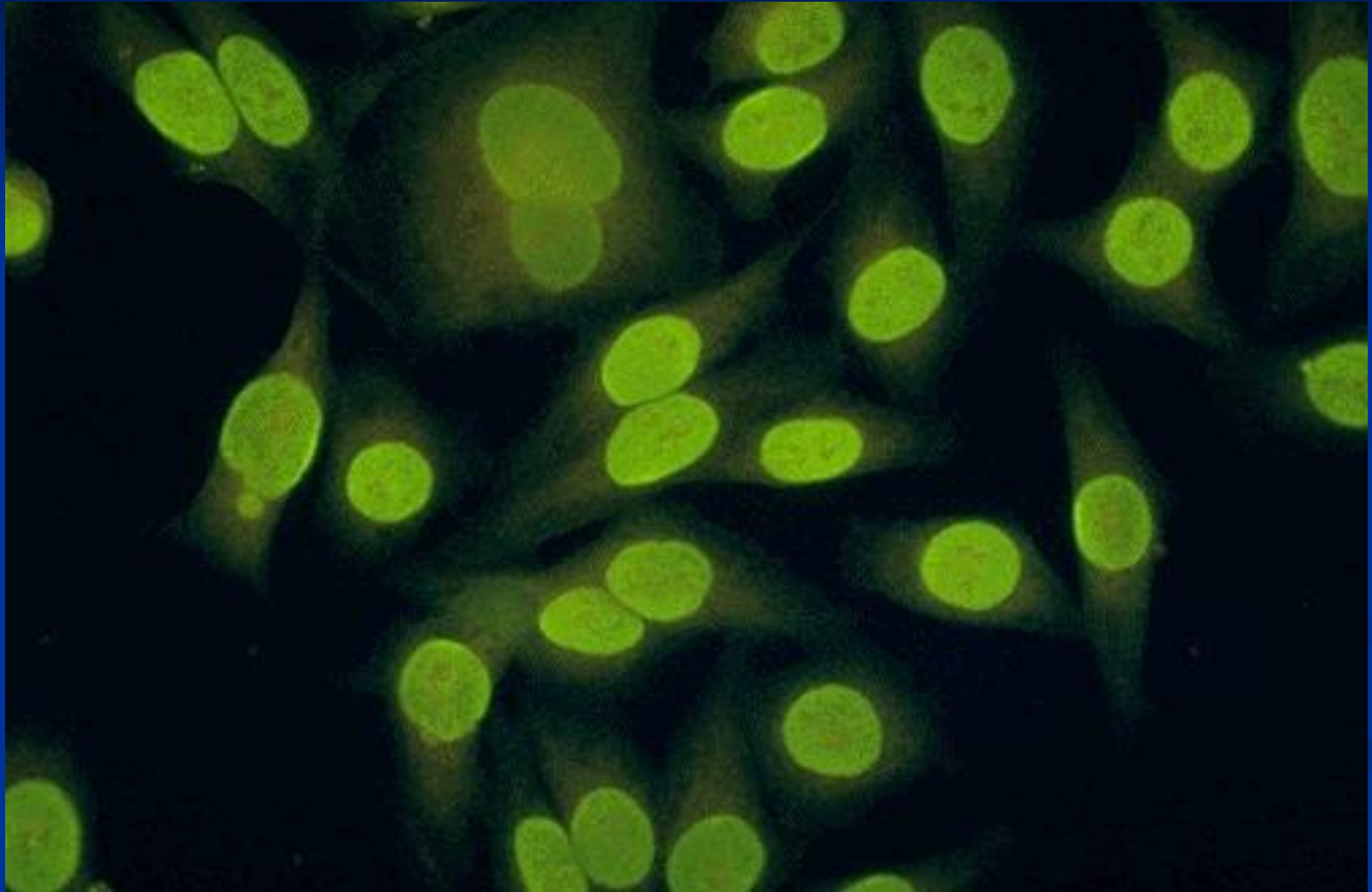
rash of Lupus



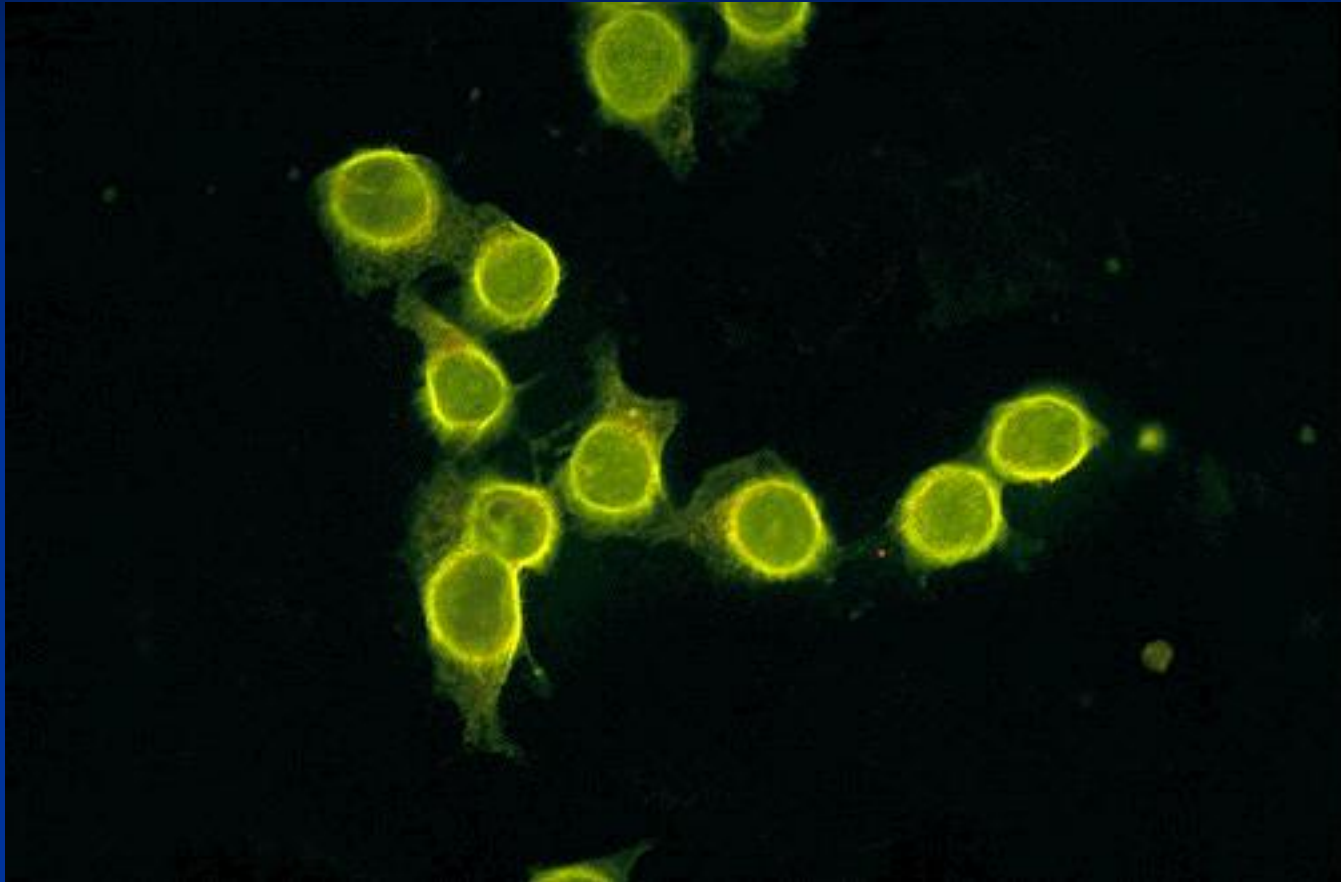




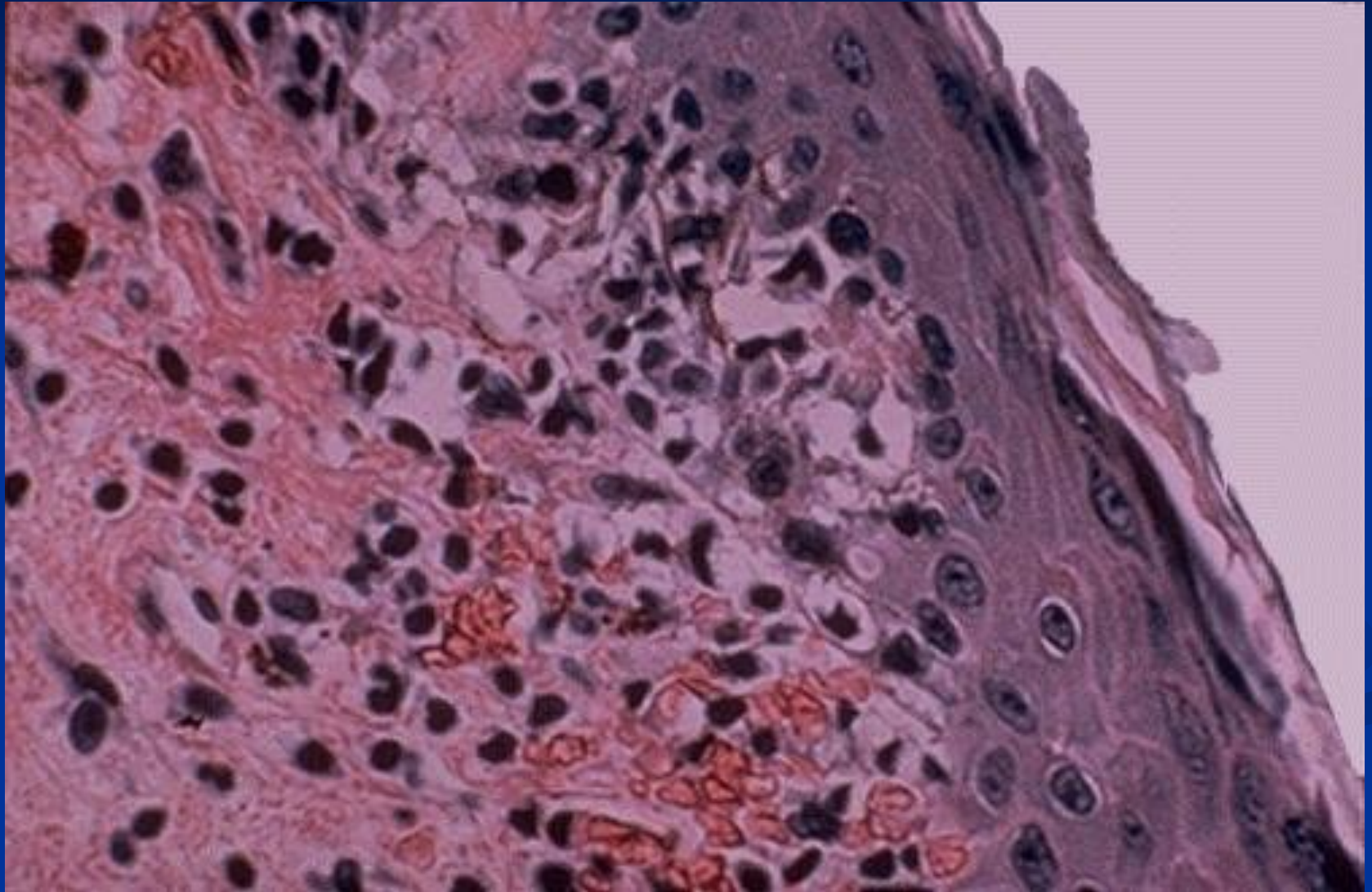
АНФ в гепатоцитах



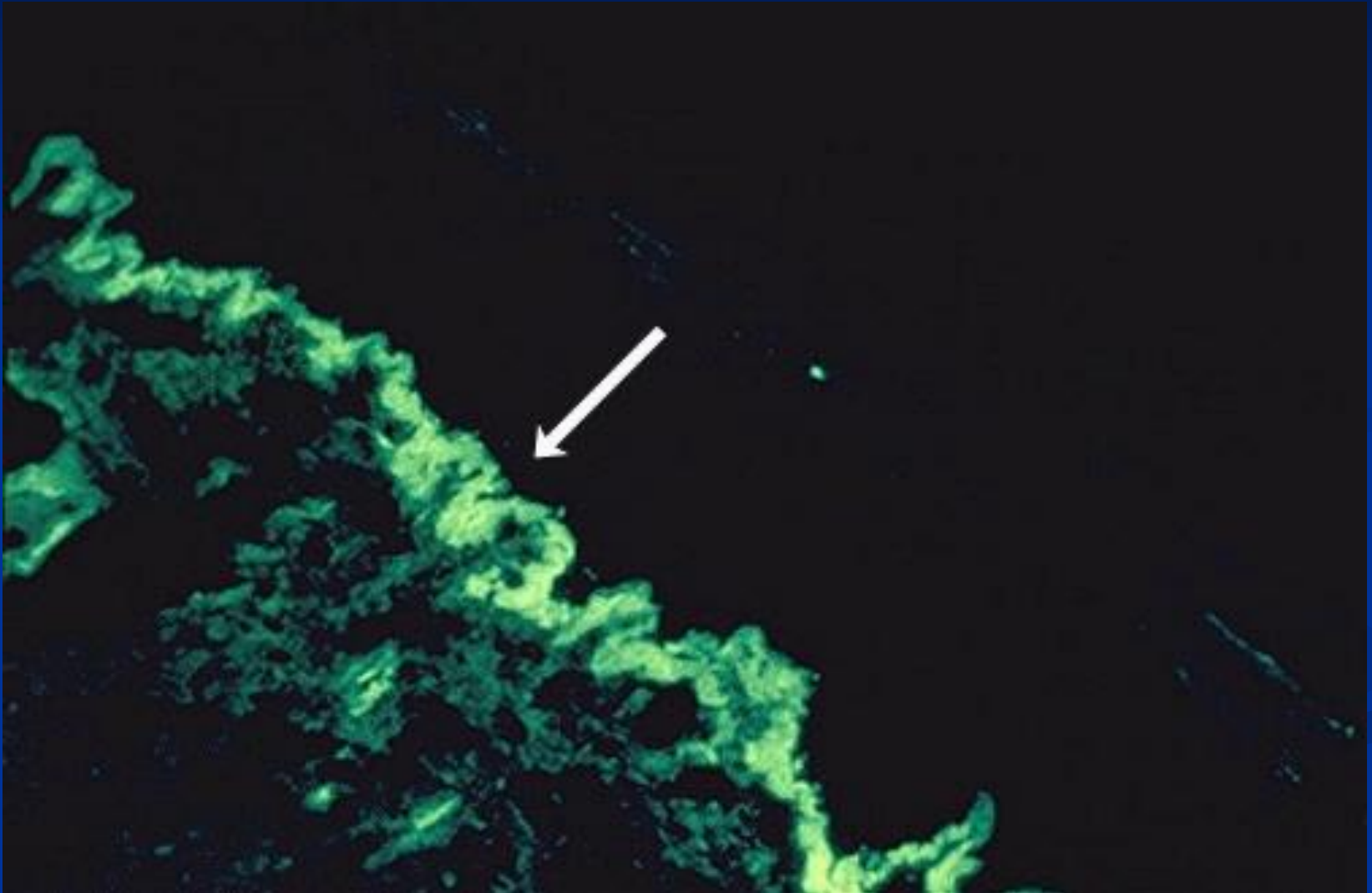
АНА в клетках



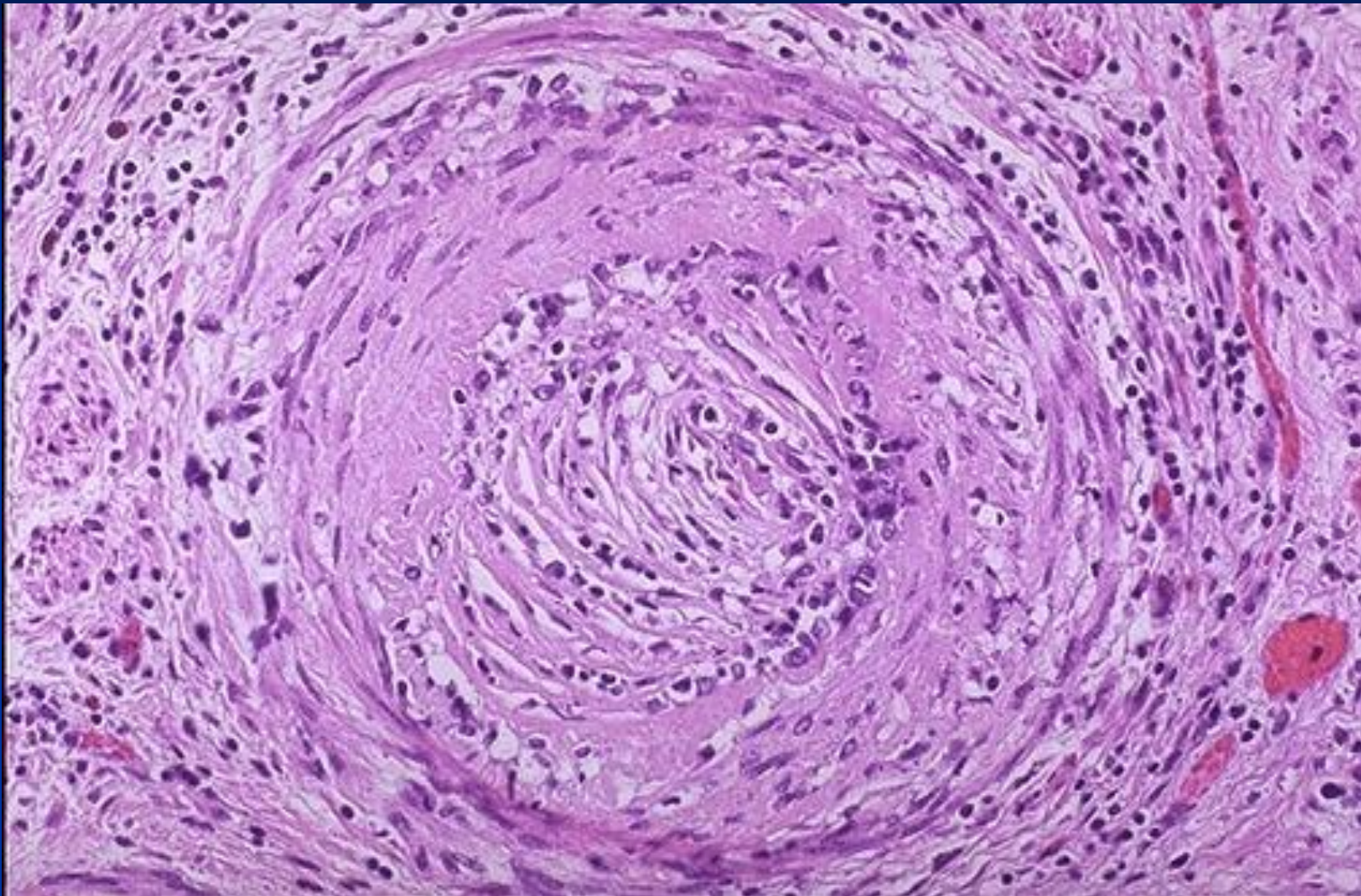
Изменения в коже



Иммунофлюорисценция (иммунные депозиты в коже)



Изменения сосудов



Морфологические типы волчаночного гломерулонефрита (классификация ВОЗ)

Типы	Характеристика
I тип – нормальные клубочки	Отсутствие изменения в клубочках при световой микроскопии
II тип – мезенгиально-пролиферативный гломерулонефрит	Незначительная клеточная инфильтрация мезангия и/или его расширение
III тип – фокально сегментарный гломерулонефрит	Повреждения клубочков в виде некрозов и/или склерозирования
IV тип – диффузный гломерулонефрит	Без сегментарных поражений Повреждение в виде некрозов Повреждение в виде склерозирования

Морфологические типы волчаночного гломерулонефрита (классификация ВОЗ)

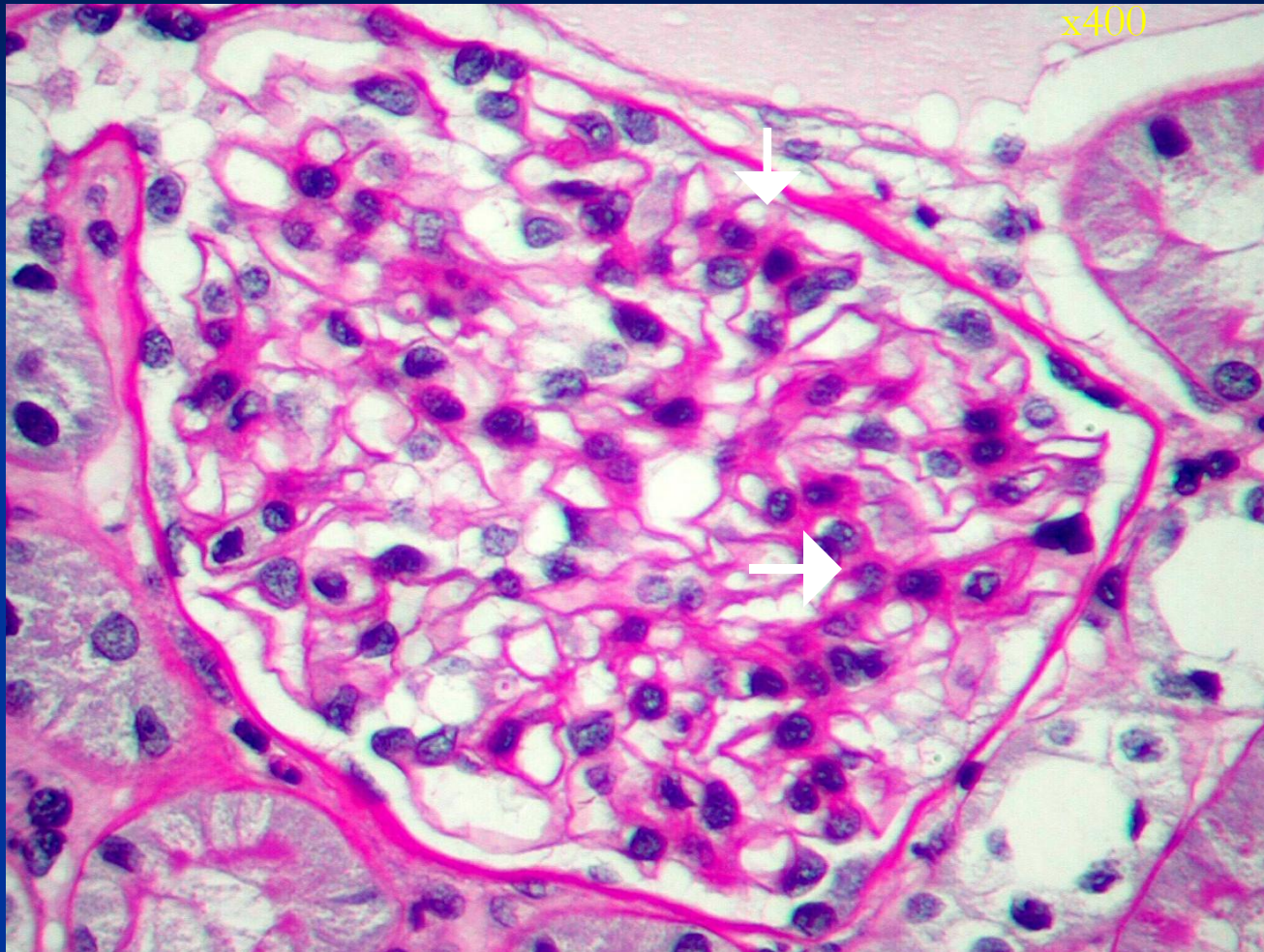
Типы	Характеристика
V тип - диффузный мембранозный гломерулонефрит	Мембранозный гломерулонефрит Ассоциированный с мезангиальным Ассоциированный с фокально сегментарным или пролиферативным гломерулонефритом Ассоциированный с диффузным гломерулонефритом
VI тип – прогрессирующий склерозирующий гломерулонефрит	

Классификация хронической болезни почек (NKF, USA)

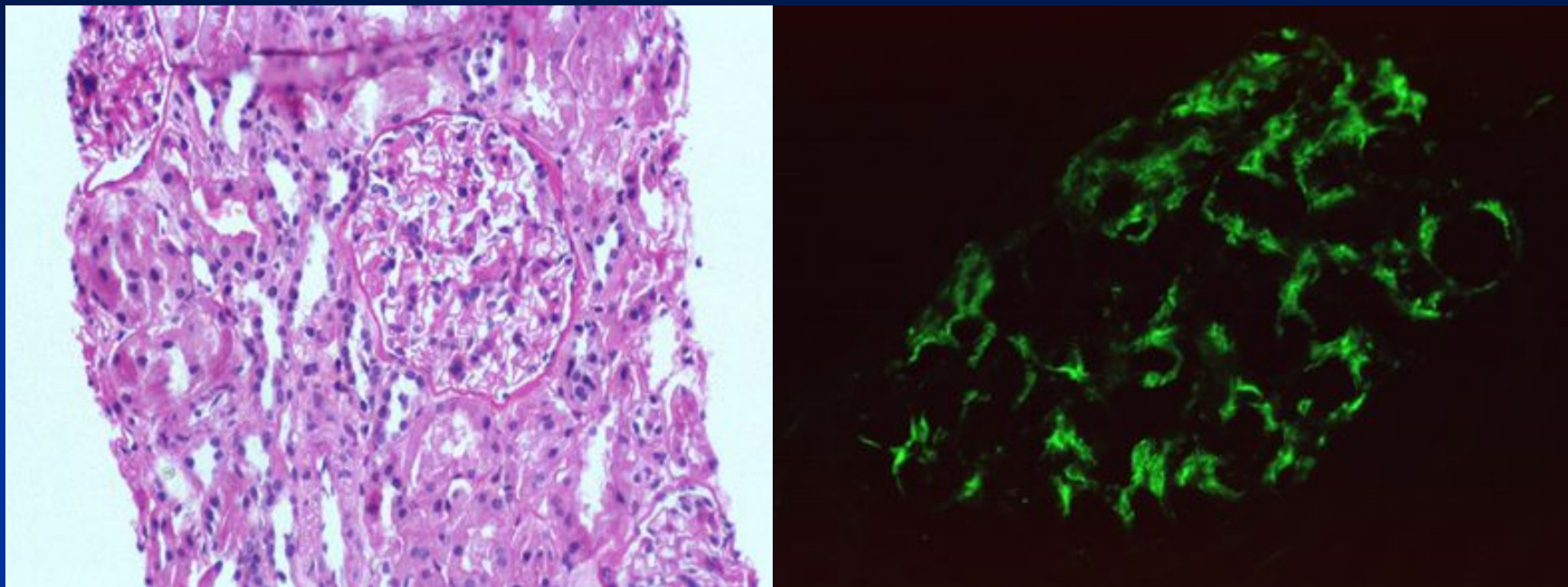
Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендуемые мероприятия
	Наличие факторов риска:	>90	Наблюдение, мероприятия по снижению риска развития патологии почек
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	>90 <	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15 или перевод на диализ	Почечная заместительная терапия (при наличии осложнений)

**СКВ. Лигус-нефрит, II класс.
Незначительная мезангиальная пролиферация**

PAS
x400



Системная красная волчанка

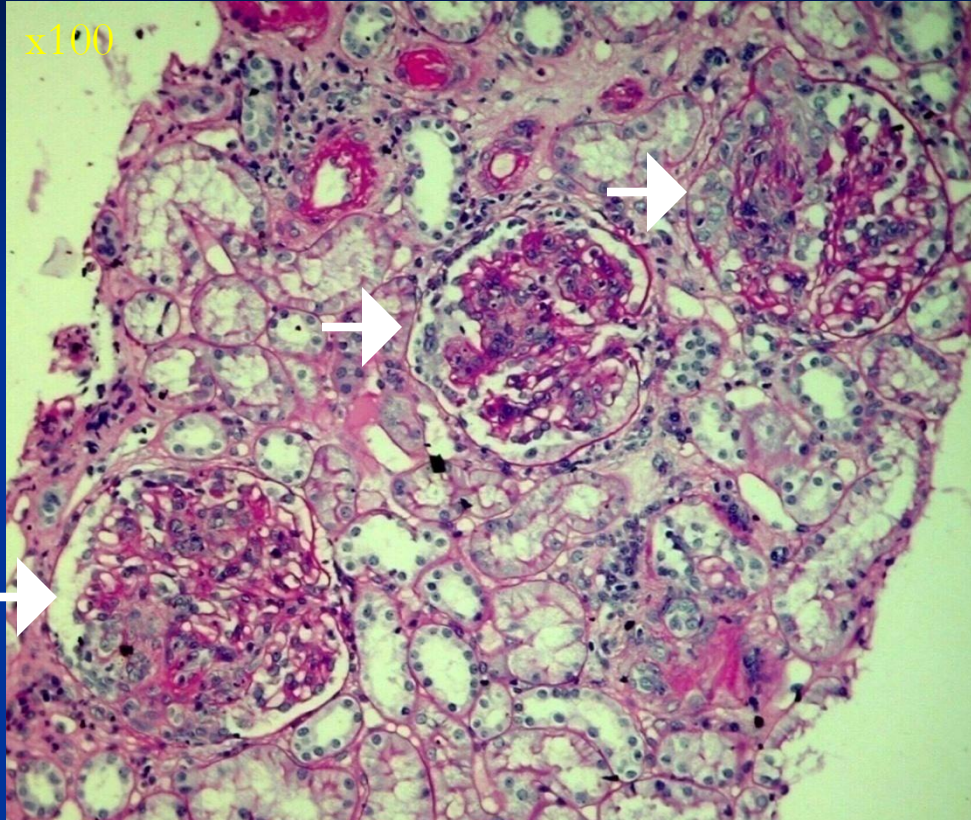


Люпус-нефрит. Мезангиальный
гломерулонефрит (II тип) у больной СКВ

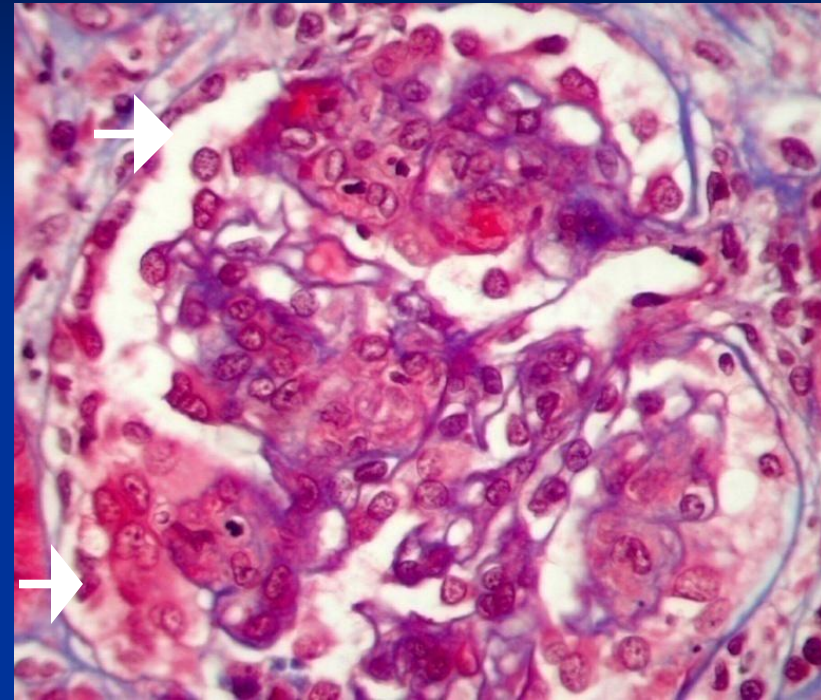
СКВ. Лигрус-нефрит, IV класс. Диффузный пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями

PAS

x100



Masson x400



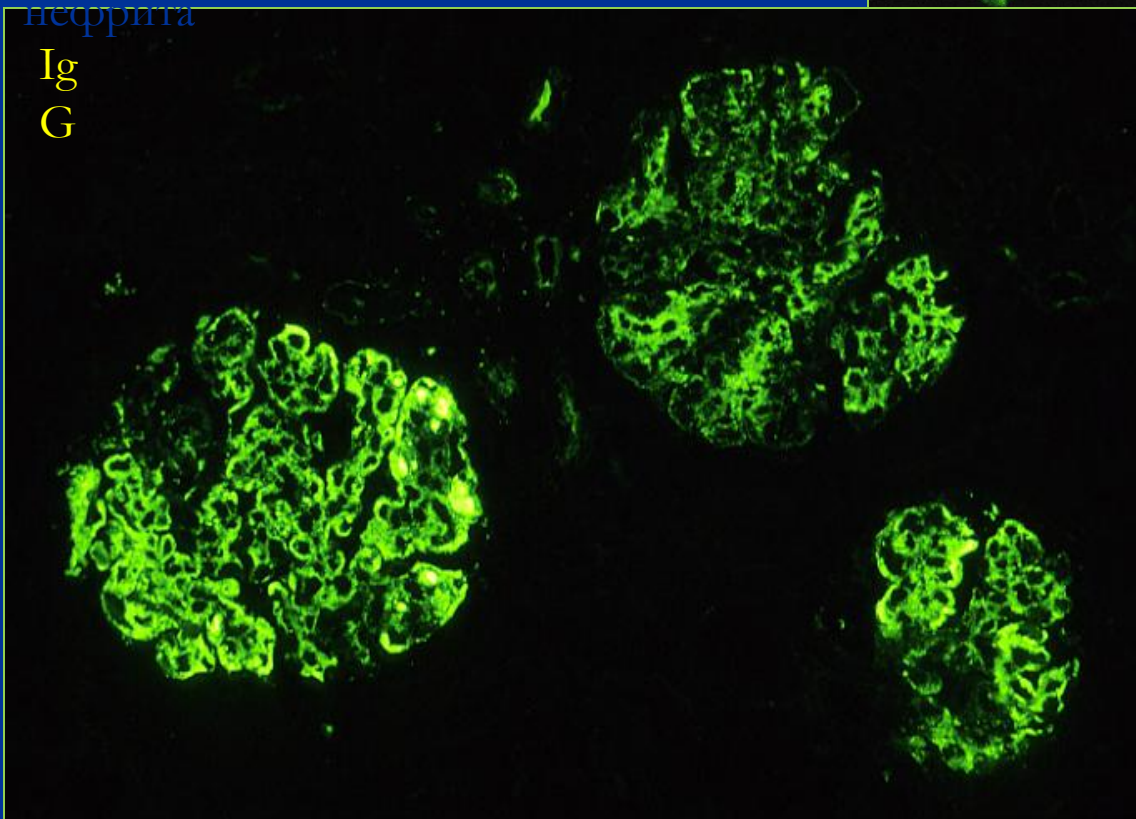
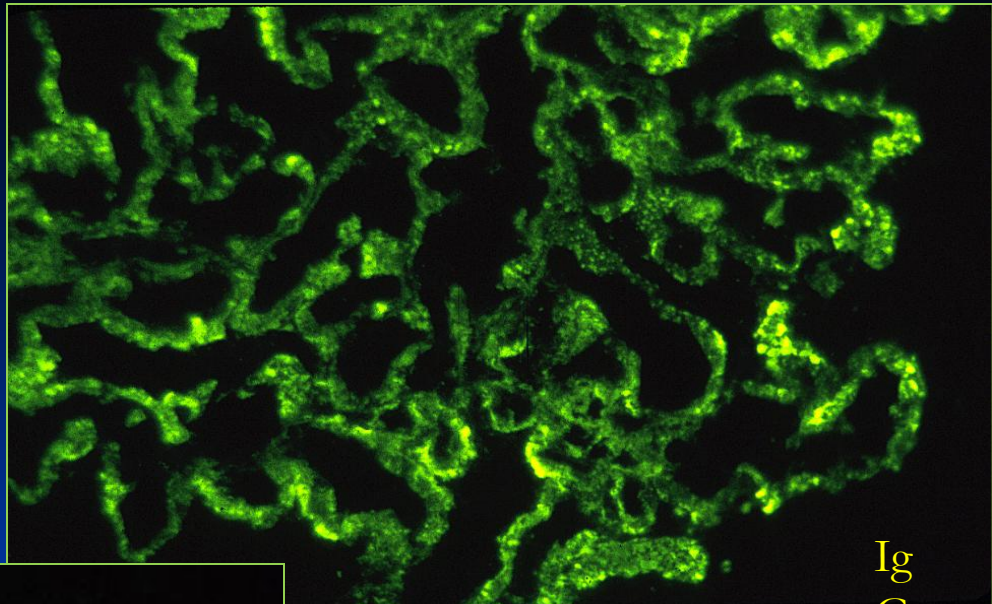
Большие гиперклеточные клубочки, в каждом из которых фибринозно-клеточные полулуния

Клеточное полулуние.
Участок гиперклеточности с
некрозом стенки капилляра

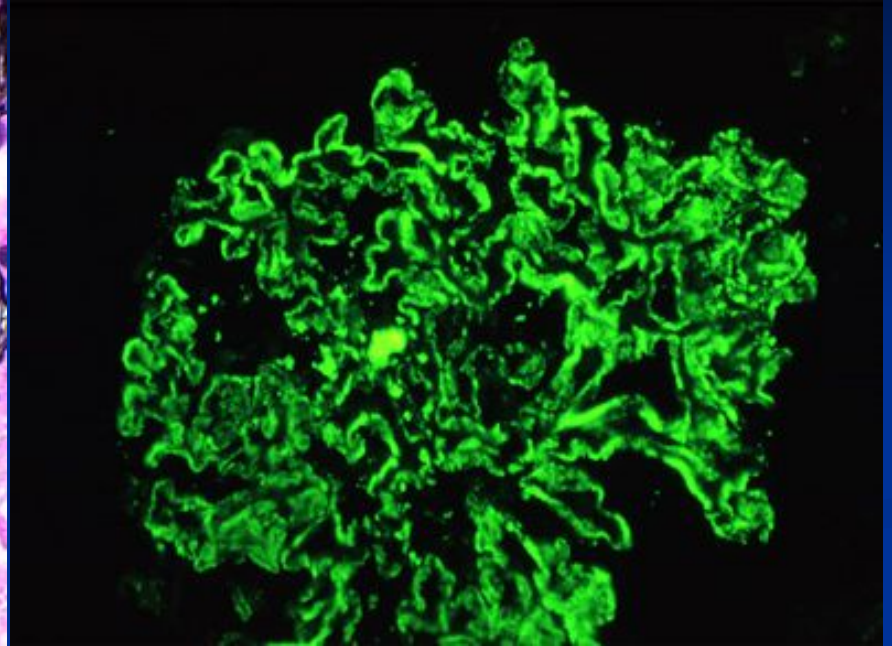
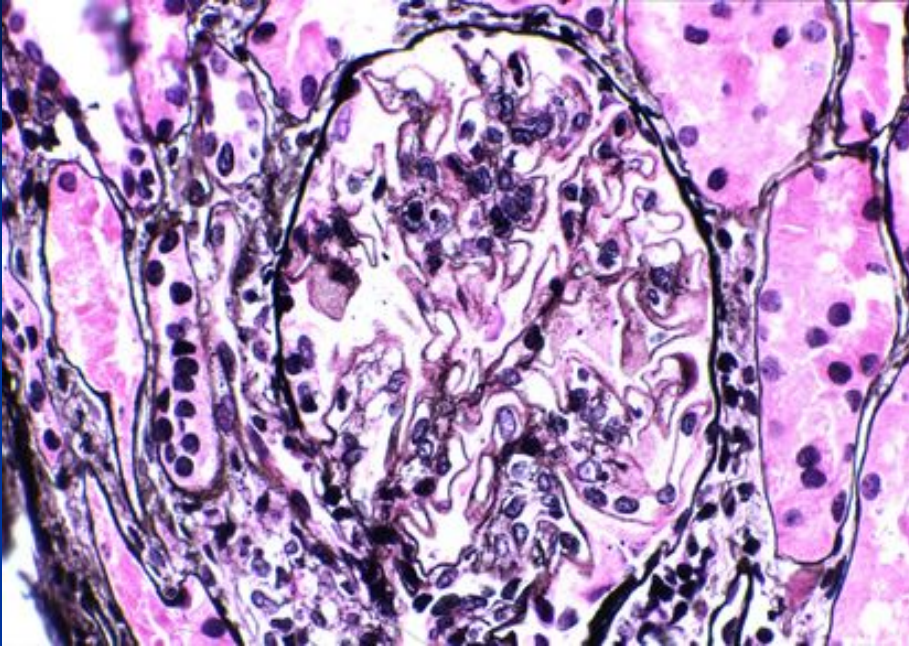
СКВ. Lupus-нефрит.
ИФ-экспрессия иммунных
комплексов

IV класс Lupus-
нефрита

Ig
G



Системная красная волчанка

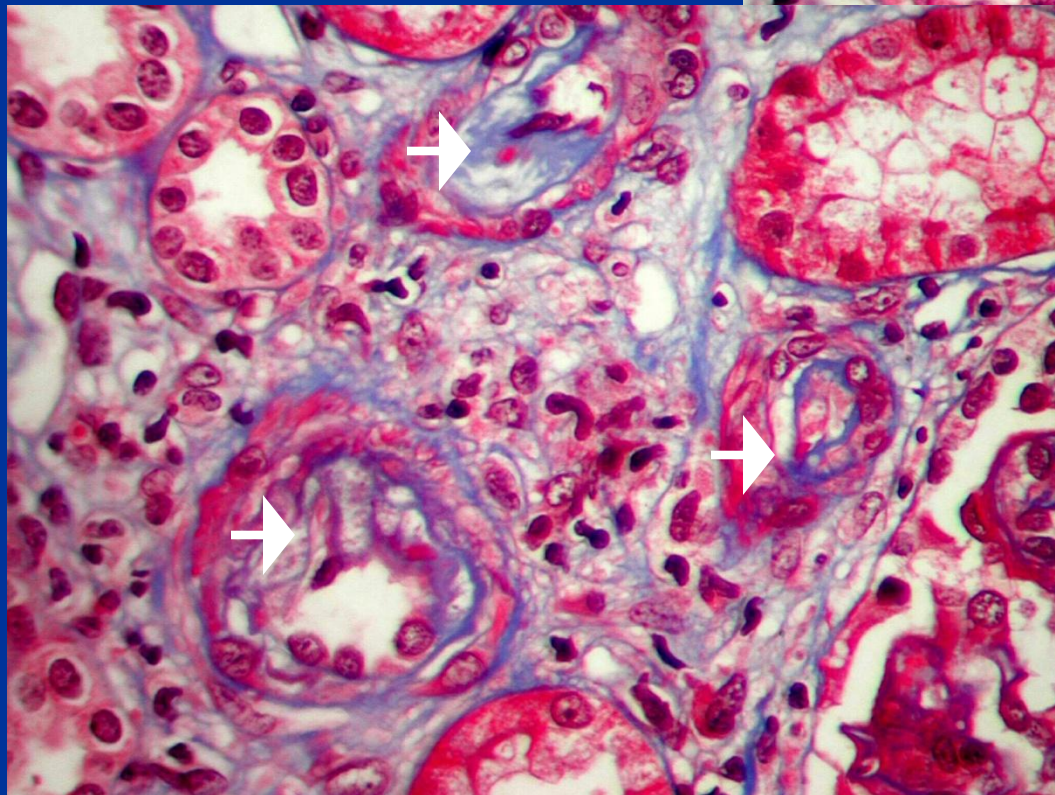
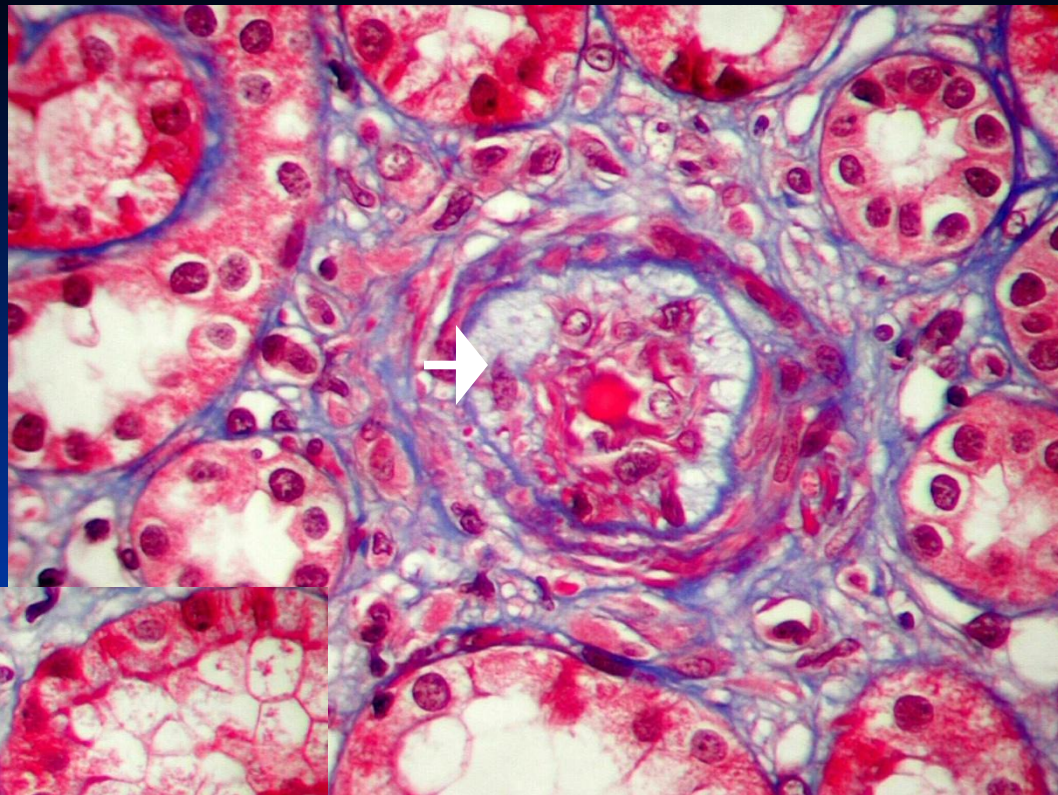


Люпус-нефрит. Мембранозный
гломерулонефрит (V тип) у больной СКВ

СКВ.

Антифосфолипидный синдром.

Выраженный субэндотелиальный отек с выпадением фибрина



Masson x400

Поражение эндокарда при СКВ



Диета

- При увеличении содержания в пище ненасыщенных жирных кислот уменьшается интенсивность процессов воспаления и фиброобразования
- Vit D3 не менее 2000 МЕ\сут

Основные препараты для лечения СКВ

Глюкокортикостероиды для приема внутрь. Наиболее часто применяемые - преднизолон, метилпреднизолон (метипред, медрол), редко или как альтернатива - триамцинолон.

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

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

Аминохинолиновые производные. Наиболее часто применяемые - гидроксихлорохин (плаквенил). Применяются редко или как альтернатива - хлорохин (делагил).

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).

Циклофосфамид внутривенно.

1. подавляющая терапия - 500 мг 1 раз в неделю 4 недели или 1000 мг 1-2 раза при комбинированной терапии или 200 мг через день 10 раз (до суммарной дозы 2000 мг в месяц).
2. поддерживающая терапия - 1000 мг 1 раз в месяц 6 мес., затем 200 мг 1 раз в неделю с увеличением интервала между инъекциями (до 5 лет).

Азатиоприн.

1. подавляющая терапия - 100-150 мг/сут,
2. поддерживающая терапия - 50-100 мг/сут (до 5 лет).

Гидроксихлорохин.

1. подавляющая терапия - 600 мг/сут,
2. поддерживающая терапия - 200-400 мг/сут (длительно, нередко пожизненно).

Иммуноглобулин (сандоглобулин, иммуноглобулин человека нормальный)

- Блокада Fc-рецепторов и Fc-зависимого синтеза аутоантител
- Модуляция активности T-лимфоцитов и синтеза цитокинов,
- Изменение структуры и растворимости циркулирующих иммунных комплексов

- Применение иммуноглобулинов внутривенно - метод выбора при выраженной стойкой тромбоцитопении, при резистентности к терапии люпус-нефрита. Рекомендуется введение препарата в дозе 400-500 мг в сутки в течение 3-5 последовательных дней. затем 1 раз в месяц в течение 6-12 месяцев.

Циклоспорин А

- Ингибирует синтез интерферона-альфа
- Подавляет экспрессию лиганда CD40 на мембране Т-лимфоцитов
- Эффективен при люпус-нефрите (выраженный антипротеинурический эффект), тромбоцитопении, анемии и лейкопении,
- На фоне терапии циклоспорином А снижается уровень антикардиолипидных и антитромбоцитарных антител

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

Микофенолат Мофетил (Селлсепт)

- Активное соединение - микофенольная кислота - неконкурентный ингибитор фермента, лимитирующего скорость синтеза гуаниновых нуклеотидов, 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.
- У больных СКВ с поражением почек - альтернатива азатиоприну и циклофосфану.

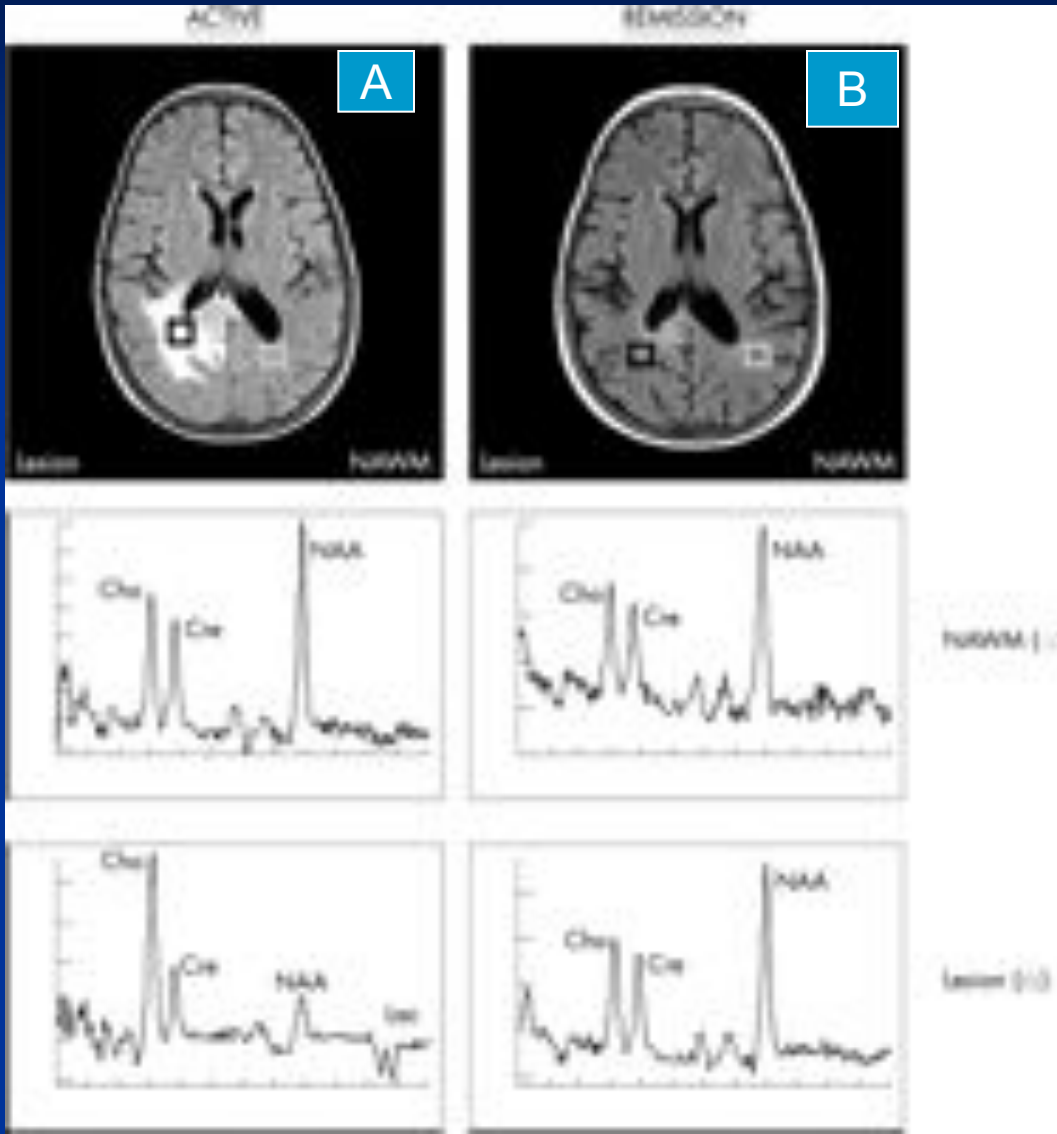
Аутологичная трансплантация

СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.

53 больных, у которых наблюдалось поражение почек или ЦНС.

- мобилизация СК осуществлялась Су и G-CSF
- Кондиционирование: Су и ATG.
- У 30 пациентов после трансплантации ГСК была достигнута ремиссия (индекс активности СКВ – SLEDAI ≤ 3 ; редукция дозы преднизолона ≤ 10 мг/с), у 4 больных развился летальный исход.
- у 50% пациентов в различные сроки после трансплантации ГКС развился рецидив заболевания, однако в этой группе пациентов наблюдалось повышение чувствительности к глюкокортикоидам.

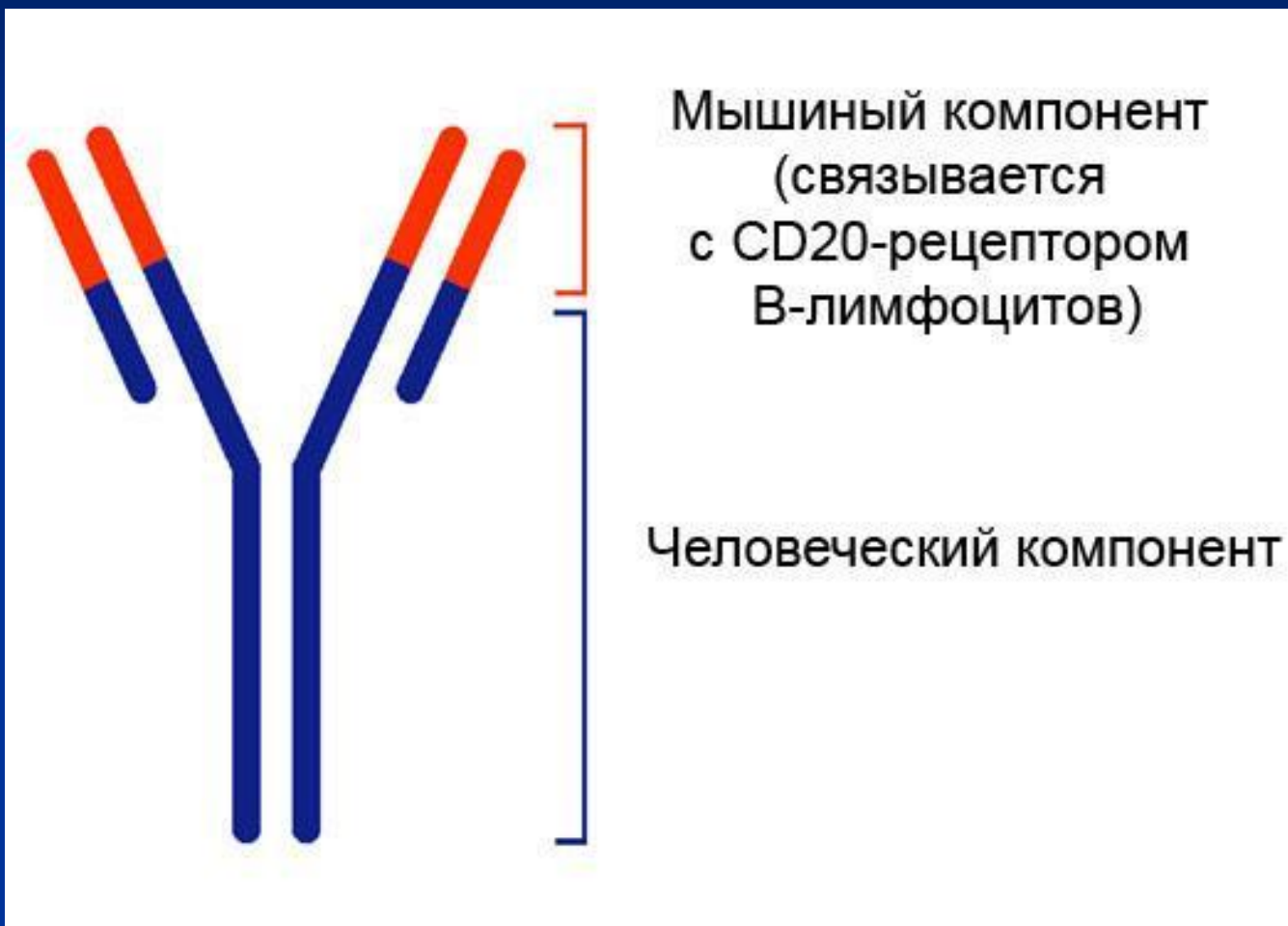
СКВ с поражением ЦНС



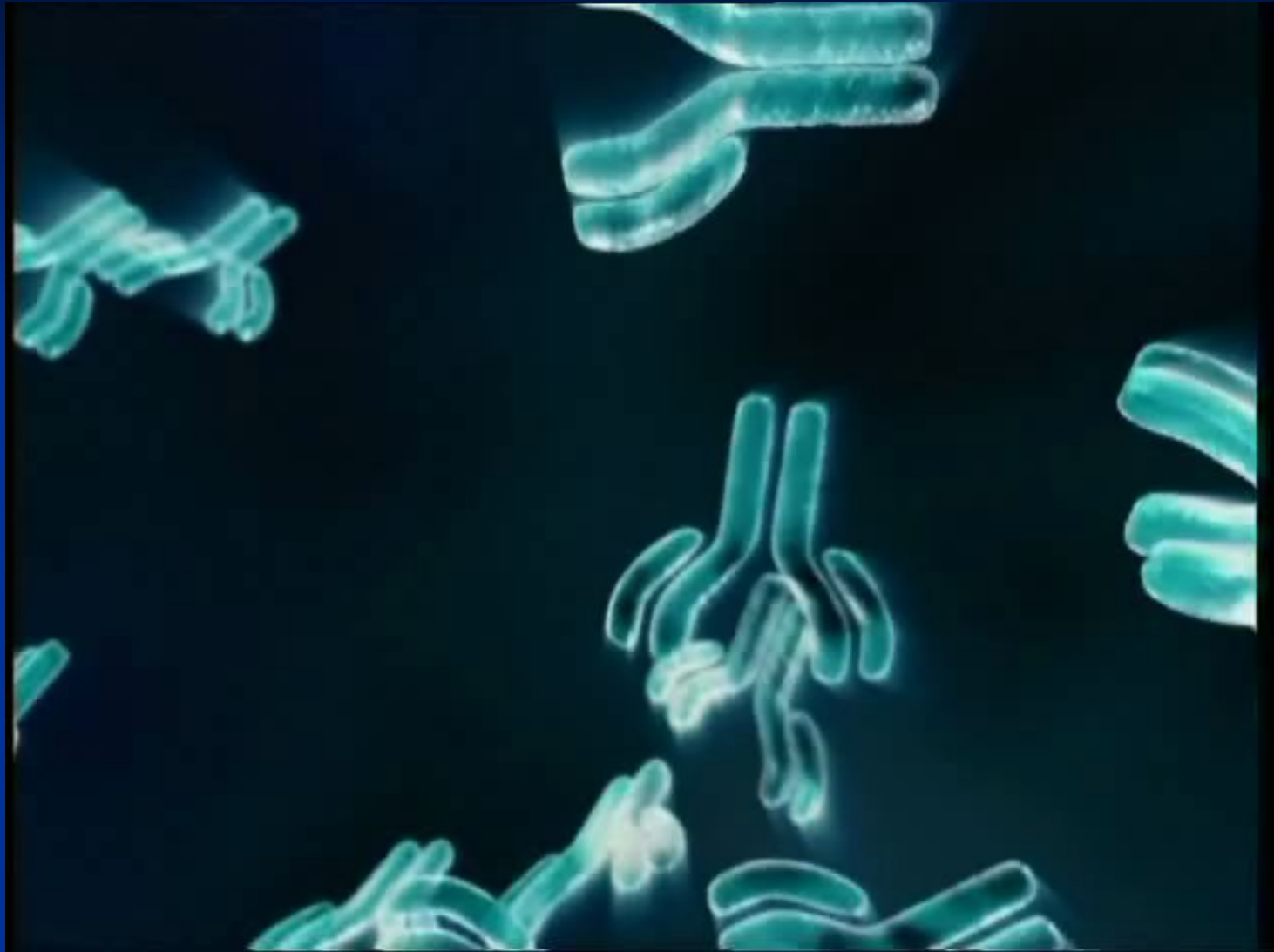
А – через 8 мес. После пульс терапии циклофосфаном

В – после высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток КМ

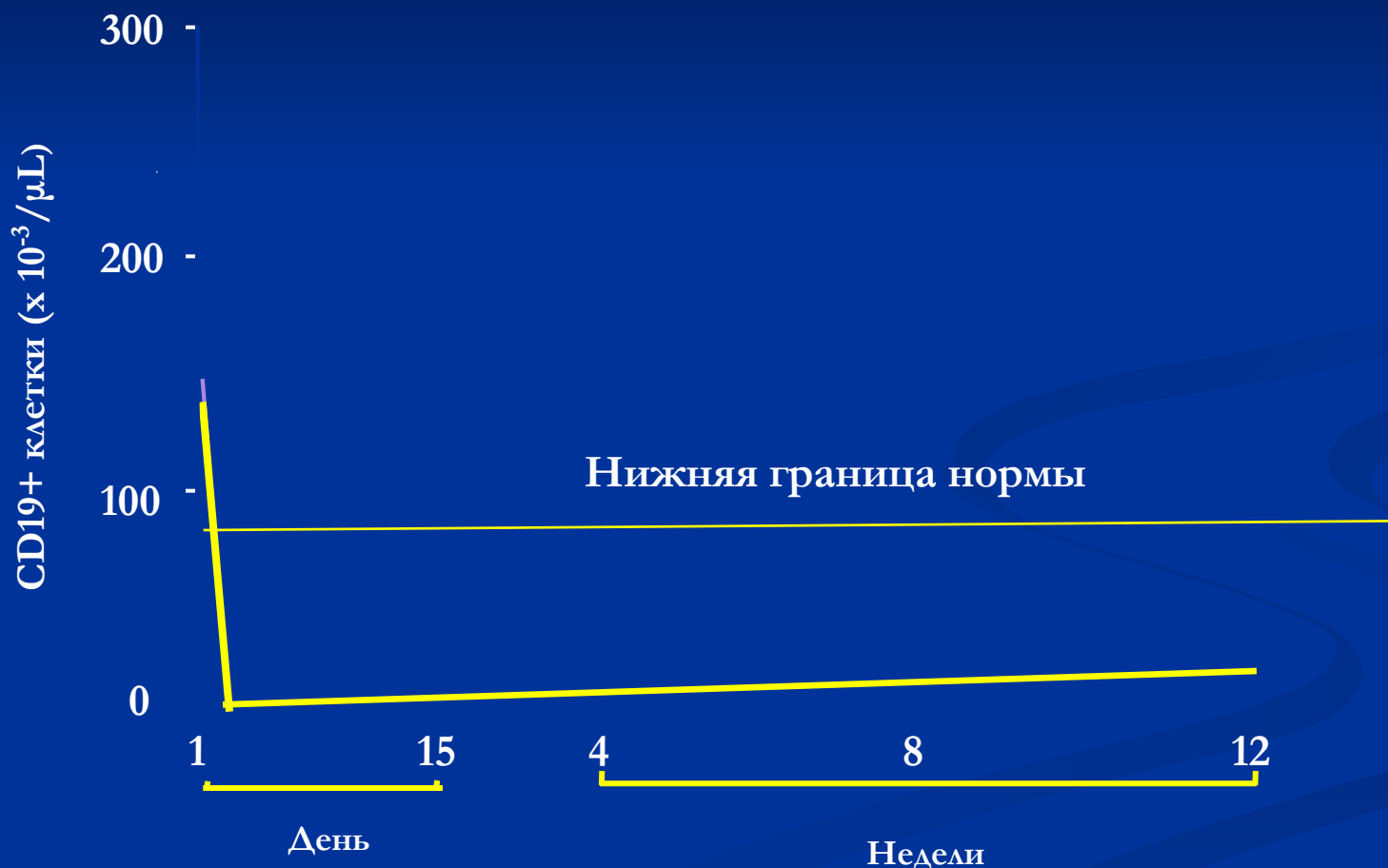
Ритуксимаб – химерное анти CD20 моноклональное антитело



Как действует МабТера?

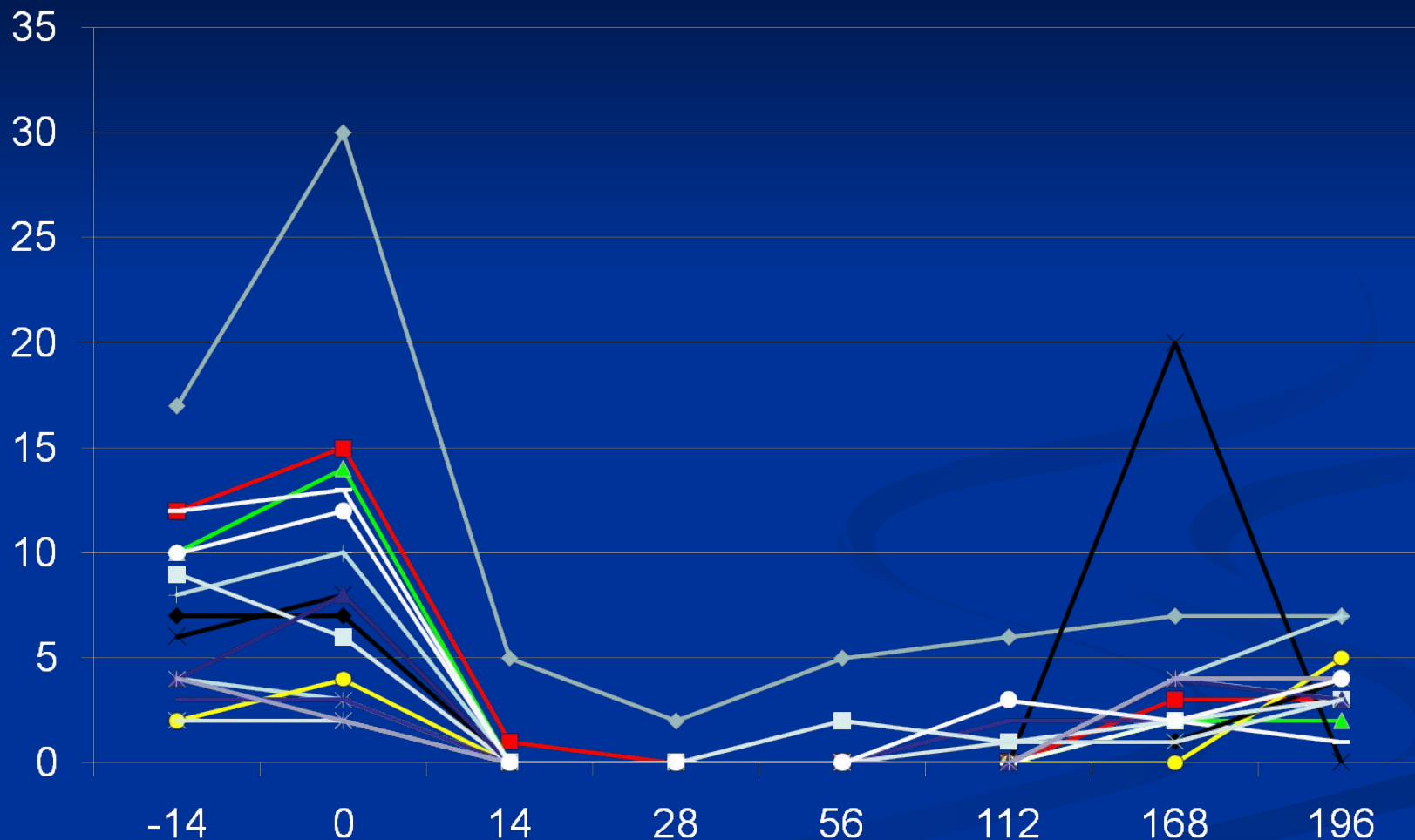


Содержание CD19+ клеток у больных РА, получавших лечение Ритуксимабом



Уровень CD20 у больных СКВ на фоне терапии ритуксимабом (n=15)

% клеток



Изменение активности СКВ на фоне терапии ритуксимабом

BILAG score



Ритуксимаб (МабТера)



- Выпускается во флаконах по 100 и 500 мг
- Вводится внутривенно капельно при помощи специальных устройств для инфузии – инфузомата
- Режим введения: дважды с интервалом в 2 недели или четырежды с интервалом в 1 неделю
- Решение о необходимости повторного введения принимается через 6 месяцев

Всем ли больным можно назначить биологические препараты?

Нельзя назначать пациентам со следующими заболеваниями / состояниями:

- тяжелые инфекции (сепсис, абсцесс, туберкулез и др.)
- сердечная недостаточность
- беременность,
- кормление грудью
- детский возраст (менее 18 лет)
- повышенная чувствительность к компонентам этих препаратов



Спасибо за внимание !