

Системная красная волчанка

Выполнил: Бондаренко Кирилл Константинович

Группа:МЛ-506

Г.Москва

2019





IT'S

LUPUS

Системная красная волчанка (СКВ, болезнь Либмана — Сакса; лат. *lupus erythematosus*, англ. *systemic lupus erythematosus*) — диффузное заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением внутренних органов, соединительной ткани и её производных, поражением сосудов микроциркуляторного русла.

История

- Название болезнь получила из-за своего характерного признака — сыпи на переносице и щеках (поражённый участок напоминает бабочку), которая, по своей форме, схожа с волчьим укусом.
- Врачам этот недуг известен с 1828г, после описания французским дерматологом Bielt кожных признаков. Спустя 45 лет после первого описания еще один врач дерматолог Karoshi заметил, что некоторые больные с кожными признаками заболевания имеют еще и симптомы заболевания внутренних органов.
- И в 1890г. известный английский врач Osler обнаружил, что красная волчанка, называемая также системной, может протекать (хотя и редко) без кожных проявлений.
- В 1948г. был описан феномен LE-(ЛЕ)клеток („клетки красной волчанки” зрелые нейтрофилы, фагоцитирующие ядерные белки других клеток крови, распавшихся под действием антинуклеарного фактора)
- Только в 1954г. были выявлены в крови больных СКВ определенные белки (или антитела), которые действовали против собственных клеток. Обнаружение этих белков было использовано для разработки более чувствительных тестов для диагностики СКВ.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология СКВ достоверна неизвестна, предполагают следующие этиологические факторы:

- а) хроническая вирусная инфекция (Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, эпидемический паротит, вирус Коксаки, ВГВ, ВГС и др.)
- б) генетическая предрасположенность (СКВ часто ассоциирована с HLA A11, B8, B35, DR2, DR3)
- Провоцирующие факторы для развития СКВ: инсоляция, санаторно-курортное лечение, переохлаждение, психические и физические травмы, беременность и роды.
- Распространённость СКВ в популяции составляет примерно 25-50 случаев на 100 000 населения. Заболевание в 10-20 раз чаще развивается у женщин репродуктивного возраста (20-40 лет), чем у мужчин

Схема патогенеза



Патогенез

1.Эффекторные механизмы

Эффекторные механизмы повреждений внутренних органов связаны в первую очередь с гуморальными (синтез антиядерных АТ), а не клеточными иммунными реакциями.

Развитие волчаночного нефрита связано не только с отложением ЦИК (как при некоторых формах системных васкулитов), но и с локальным формированием иммунных комплексов в тканях. Системное иммунное воспаление может быть связано с повреждением эндотелия (вызванным цитокинами, например ИЛ-1 и ФНО- α), активацией лейкоцитов и системы комплемента. Предполагают, что последний механизм играет большую роль в поражении органов, недоступных для иммунных комплексов (например, ЦНС).

В развитии тромботических нарушений большое значение имеют АТ к фосфолипидам

АТ к фосфолипидам связываются с фосфолипидами в присутствии кофактора, которым служит β_2 -гликопротеин I (белок, связывающийся с фосфолипидами, обладающий антикоагулянтной активностью).

АТ к фосфолипидам, присутствующие в сыворотке больных АФС, реагируют с Аг, сформировавшимися в процессе взаимодействия фосфолипидных компонентов мембран эндотелиальных и других клеток (тромбоцитов, нейтрофилов) и β_2 -гликопротеина I.

В результате этого взаимодействия идёт подавление синтеза антикоагулянтных (простаглицлинов, антитромбин III, аннексин V и др.) и усиление образования прокоагулянтных (тромбоксан, тканевой фактор, фактор активации тромбоцитов и др.) медиаторов, индуцируется активация эндотелия (экспрессия молекул адгезии) и тромбоцитов, происходит дегрануляция нейтрофилов.

2. ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Поскольку СКВ развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста, не вызывает сомнения важная роль нарушений гормональной регуляции в патогенезе заболевания. При СКВ обнаруживают избыток эстрогенов и пролактина, стимулирующих иммунный ответ, и недостаток андрогенов, обладающих иммуносупрессивной активностью. Примечательно, что эстрогены обладают способностью стимулировать синтез Th₂-цитокинов.

3. НАРУШЕНИЕ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ

поликлональной (В-клеточной), позднее Ag-специфической (Т-клеточной) активацией иммунитета, дефектами апоптоза лимфоцитов и др. О роли Ag-специфических механизмов свидетельствует тот факт, что при СКВ вырабатываются аутоантитела только примерно к 40 из более 2000 потенциально аутоантигенных клеточных компонентов. Наряду с ДНК, наиболее значимые с точки зрения иммунопатогенеза СКВ аутоантигены - внутриклеточные нуклеопротеиновые комплексы (нуклеосома, рибонуклеопротеиды и пр.). Их высокая иммуногенность обусловлена способностью перекрёстно связываться с рецепторами В-лимфоцитов и накапливаться на поверхности "апоптозных" клеток.

Для заболевания характерны разнообразные дефекты иммунорегуляции, проявляющиеся гиперпродукцией цитокинов Th₂-типа (ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10) - аутокринных факторов активации В-лимфоцитов, синтезирующих антиядерные АТ.

Интерлейкин 4 — регулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов, а также процессы биосинтеза и секреции антител

ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. В мышцах и жировой ткани он стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а также главный стимулятор синтеза печенью белков острой фазы, стимулирует пролиферацию и

- В 2004 году было установлено, взрывоподобная гибель нейтрофилов приводит к выбросу их содержимого, включая ядерную ДНК, наружу в виде нитей, в «сети» которых легко запутываются патогенные бактерии, грибы, вирусы. У здорового человека подобные нейтрофильные ловушки с легкостью разрушаются в межклеточном пространстве. У людей, которые страдают от СКВ, противомикробные белки HNP и LL37 не позволяют остаткам ядерной ДНК разрушиться.
- Эти остатки ДНК и белки вместе могут активировать плазмоцитоидные дендритные клетки, которые продуцируют интерферон (белки), поддерживающий иммунный ответ организма. Интерферон провоцирует нейтрофилы выпускать большее количество нитей-ловушек, поддерживая таким образом нескончаемый патологический процесс.
- Таким образом, согласно мнению ученых, патогенез системной красной волчанки заключается в цикле гибели нейтрофилов на клеточном уровне и хроническом воспалении тканей. Такое открытие очень важно для диагностики, а также для лечения СКВ. Если удастся выделить белок, который станет маркером системной красной волчанки, процесс диагностики будет значительно упрощен

Патоморфология

I. ГЕМАТОКСИЛИНОВЫЕ ТЕЛЬЦА И LE-КЛЕТКИ

В очагах повреждения соединительной ткани определяют аморфные массы ядерного вещества, окрашиваемые гематоксилином в пурпурно-синий цвет (гематоксилиновые тельца).

Нейтрофилы, поглотившие такие тельца *in vitro*, называют LE-клетками

II. ФИБРИНОИДНЫЙ НЕКРОЗ

Иммунные комплексы в соединительной ткани и стенках сосудов, состоящие из ДНК, АТ к ДНК и компонентов комплемента, окрашиваются (как и фибрин) эозином, образуя картину фибриноидного некроза:

1. Селезёнка

В сосудах селезёнки больных СКВ наблюдают характерные периваскулярные концентрические отложения коллагена (феномен "луковичной шелухи")

2. Кожа

В коже часто наблюдают лишь неспецифическую лимфоцитарную инфильтрацию. В более тяжёлых случаях происходит отложение иммуноглобулинов, компонентов комплемента, и возникает некроз в зоне дермоэпидермального соединения. В области классических дискоидных участков обнаруживают фолликулярные пробки (закупорку устьев фолликулов кератическими массами), гиперкератоз и атрофию эпидермиса. Находят повреждения стенок мелких сосудов кожи

3. Почки

Отложения иммунных комплексов в почках способны вызывать различные воспалительные изменения. Отличительный признак поражения почек при СКВ - периодическое изменение гистологической картины гломерулонефрита в зависимости от активности болезни или проводимой терапии. При иммунологическом исследовании в клубочках часто выявляют IgG, C3-компонент комплемента, фибрин, несколько реже - IgM и IgA, отдельно или в сочетании. Патогномоничным признаком гломерулонефрита волчаночной природы считают внутриэндотелиальные вирусоподобные включения в капиллярах клубочков, напоминающие миксовирусы

Мезангиальный и мезангиокапиллярный гломерулонефрит (возникает вследствие отложения иммуноглобулинов) считают наиболее частыми поражениями почек при СКВ.

- *Очаговый пролиферативный гломерулонефрит* характеризуется вовлечением лишь сегментов клубочков в менее чем 50% клубочков.
- *Диффузный пролиферативный гломерулонефрит* протекает с клеточной пролиферацией большинства сегментов клубочков в более чем 50% клубочков
- *Мембранозный гломерулонефрит* возникает из-за отложения иммуноглобулинов в эпителии и периферических капиллярных петлях без пролиферации клеток клубочков, хотя у части больных встречаются комбинации пролиферативных и мембранозных изменений.
- *Тубулоинтерстициальный нефрит*. Тубулоинтерстициальные поражения сочетаются с описанными выше, но изолированно при СКВ не встречаются.

Люпус-нефрит Поражение ткани почки при системной красной волчанке в виде утолщения базальной мембраны клубочков, отложения фибрина, наличия гиалиновых тромбов и гематоксилиновых телец, феномена «проволочной петли».

Зачастую единственный симптом — безболезненная гематурия или протеинурия. Благодаря ранней диагностике и своевременной терапии СКВ частота острой почечной недостаточности не превышает 5 %.

Выделяют следующие варианты волчаночного гломерулонефрита:

1. быстро прогрессирующий с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, прогрессирующей почечной недостаточностью, часто осложняющийся синдромом ДВС.
2. активный с нефротическим синдромом, часто протекающий с артериальной гипертензией.
3. активный с выраженным мочевым синдромом (протеинурия при этом варианте не превышает 3,5 г/сут, эритроцитурия и лейкоцитурия выражены умеренно).
4. латентный нефрит – субклиническая (до 0,5 г/сут) протеинурия без изменений осадка мочи и артериальной гипертензии. У этих больных почечная симптоматика отступает на второй план в клинической картине, ведущими проявлениями являются суставной синдром, серозиты и др.

• ЦНС

Для поражения ЦНС типичны периваскулярные воспалительные изменения сосудов среднего калибра (хотя возможно поражение сосудов крупного калибра), инфаркты и кровоизлияния в бассейнах сосудов малого калибра, не всегда коррелирующие с данными КТ, МРТ и неврологического обследования.

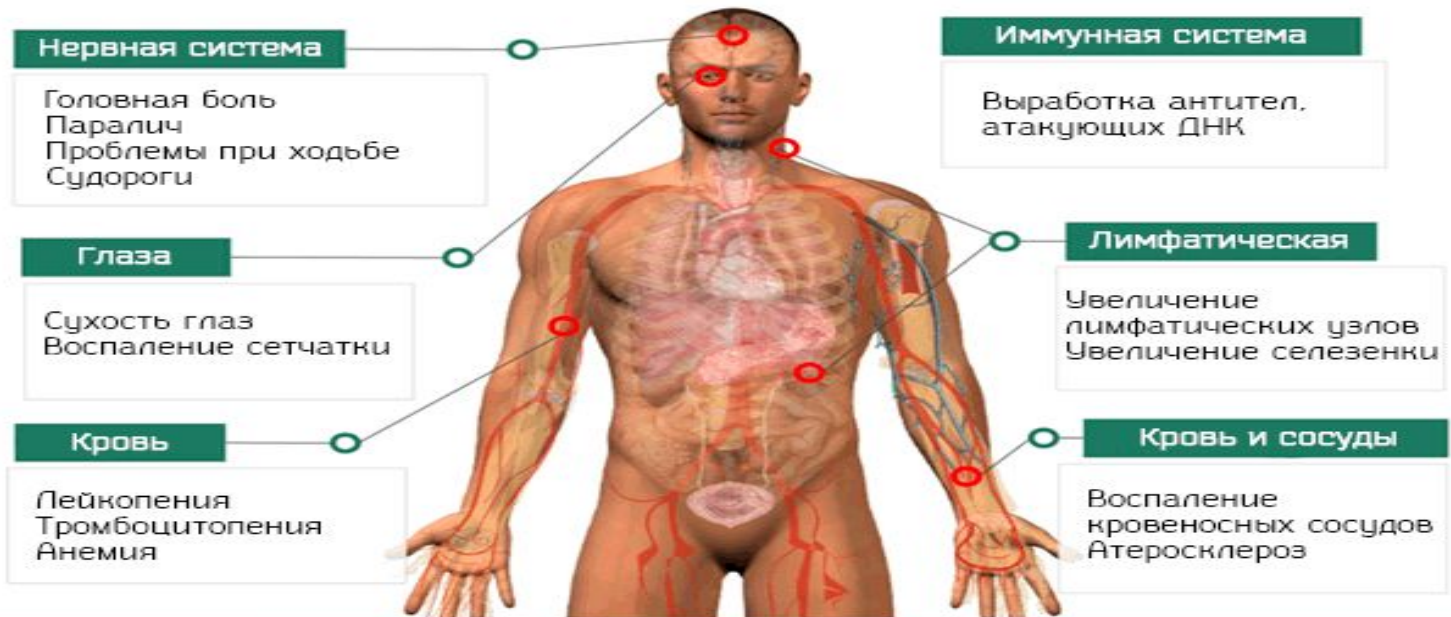
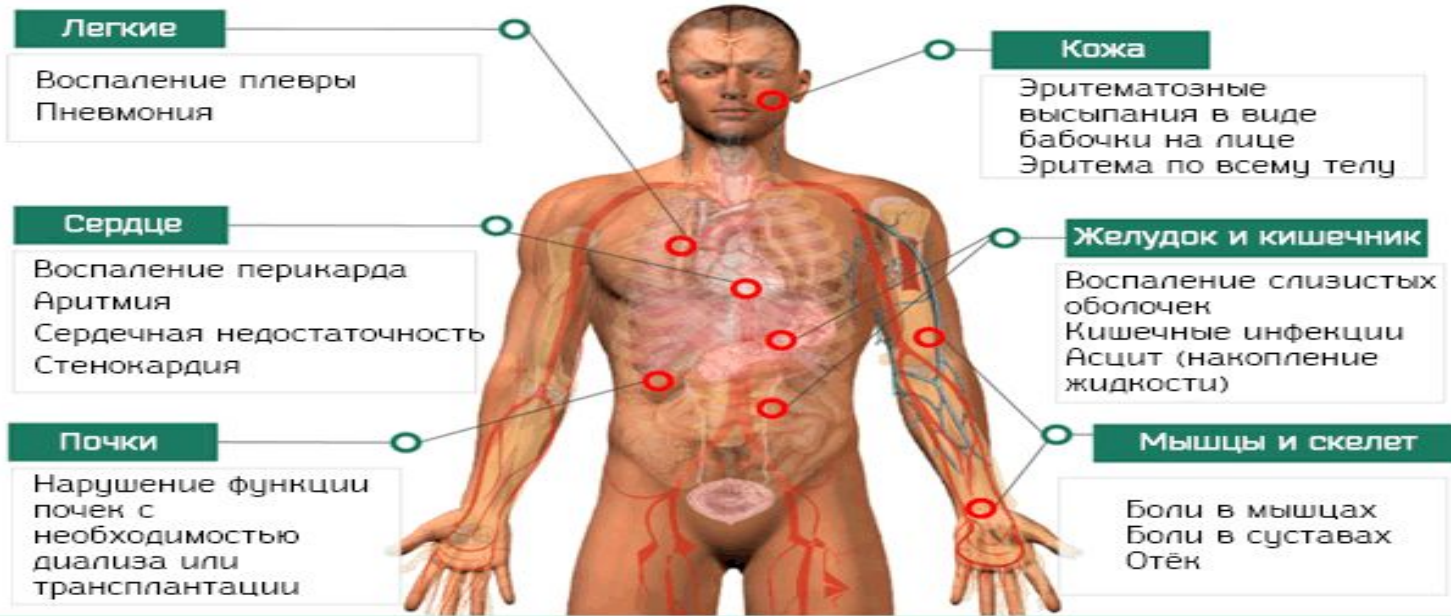
- Суставы и мышцы. Часто возникают неспецифический синовит и лимфоцитарная инфильтрация мышц.

- Эндокардит

Нередко обнаруживают абактериальный эндокардит, протекающий в большинстве случаев бессимптомно.



Симптомы системной красной волчанки:



КЛАССИФИКАЦИЯ

СКВ разделяют по вариантам течения и активности процесса:

Выделяют следующие варианты течения заболевания.

1. Острое течение

характеризуется внезапным началом с резким повышением температуры тела (часто до фебрильных значений), быстрым поражением многих внутренних органов, включая почки, и значительной иммунологической активностью (высокие титры антиядерного фактора и АТ к ДНК).

2. Подострое течение

проявляется периодически возникающими обострениями заболевания, не столь выраженными как при остром течении, и развитием поражения почек в течение первого года болезни.

3. Хроническое течение

характеризуется длительным преобладанием одного или нескольких симптомов, таких как дискоидное поражение кожи, полиартрит, гематологические нарушения (тромбоцитопения и др.), феномен Рейно, небольшая протеинурия, эпилептиформные припадки. Особенно характерно хроническое течение при сочетании СКВ с АФС.

Активность - выраженность потенциально обратимого иммуновоспалительного повреждения внутренних органов, определяющая характер терапии у конкретного больного.

!!!!Активность следует отличать от тяжести

Тяжесть-совокупности необратимых изменений, потенциально опасных для жизни больного.

Для определения активности СКВ предложено много критериев.

В России традиционно используют подразделение на три степени активности. Недостаток такого разделения - отсутствие количественной характеристики вклада каждого из признаков в суммарную активность заболевания.

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТЕПЕНИ
АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Показатели	Степень активности системной красной волчанки		
	I (легкая)	II (средней тяжести)	III (тяжелая)
Клинические признаки			
Температура	Нормальная	Менее 38°	38° и более
Потеря веса	Отсутствует	Умеренная	Выраженная
Нарушение трофики	Может отсутствовать	Умеренное	Выраженное
Поражение кожи	Дискоидные очаги	Экссудативная эритема	«Бабочка» и эритемы волчаночного типа
Поллиартрит	Деформирующий, артралгии	Подострый	Острый, подострый
Перикардит	Адгезивный	Сухой	Выпотной
Миокардит	Кардиосклероз, дистрофия миокарда	Очаговый	Полноочаговый, диффузный
Эндокардит	Недостаточность митрального клапана	Поражение одного (обычно митрального) клапана	Поражение нескольких клапанов
Плеврит	Адгезивный	Сухой	Выпотной
Пневмонит	Пневмофиброз	Хронический (межуточный)	Острый (васкулит)
Нефрит	Хронический гломерулонефрит	Нефритический или мочевого синдрома	Нефротический синдром
Нервная система	Полиневрит	Энцефалоневрит	Острый энцефаломиелорадикулоневрит
Лабораторные показатели			
Гемоглобин (г%)	12 и более	10—11	<10
РОЭ (мм в час)	16—20	30—40	45 и более
Фибриноген (г%)	<0,5	0,5	>0,6
Общий белок (г%)	>9	8—9	7—8
Альбумины (%)	48—60	40—45	30—35
Глобулины (%):			
альфа-2	10—22	11—12	13—17
гамма	20—23	24—25	30—40
LE-клетки (на 1 тыс. лейкоцитов)	Единичные или отсутствуют	1—2	5 и более
Антиядерный фактор (в титрах)	1:32	1:64	1:128 и выше
Тип свечения	Гомогенное	Гомогенное и краевое	Краевое
Антитела к нДНК (в титрах)	Низкие	Средние	Высокие

Клиническая картина

I. Общие проявления

Необоснованные подъёмы температуры, слабость, головные боли, боли в мышцах, быструю утомляемость

II. Поражение кожи

Поражение кожи - одно из наиболее частых клинических проявлений СКВ, нередко развивается в дебюте заболевания, имеет несколько клинических вариантов.

1. Дiskoидные очаги с гиперемизированными краями, инфильтрацией, рубцовой атрофией и депигментацией в центре, с закупоркой кожных фолликулов и телеангиэктазиями (локальное расширение капилляров и мелких сосудов, обычно напоминающее по форме звёздочку) обычно развиваются при хроническом течении СКВ.

2. Эритематозный дерматит локализуется на лице, шее, груди (зона "декольте"), в области крупных суставов. Характерно расположение на носу и щеках с образованием фигуры бабочки (эритема на щеках и в области спинки носа,

3. Фотосенсибилизация - повышение чувствительности кожи к действию солнечного излучения, выражающееся обычно появлением характерных для СКВ высыпаний на подвергшихся воздействию солнечного света участках.

4. Подострая кожная красная волчанка характеризуется распространёнными аннулярными очагами, образующими полициклические участки на лице, груди, шее, конечностях с телеангиэктазиями и гиперпигментацией, иногда напоминает поражение кожи при псориазе.

5. Алопеция. Выпадение волос может быть генерализованным или очаговым.

6. Другие формы поражения кожи: панникулит (воспаление подкожной клетчатки), различные проявления кожного васкулита (пурпура, крапивница, околоногтевые или подногтевые микроинфаркты), *livedo reticularis* - ветвящиеся сеткообразные синевато-фиолетовые пятна на коже конечностей, реже туловища и верхних конечностей, связанные с застоем крови в дилатированных поверхностных капиллярах или с микротромбозом венул (признак АФС).







Симптомы системной красной волчанки



Язвы во рту и в носу

Со стороны кожи:
- сыпь в форме бабочки и красные пятна

Сердце:

- эндокардит
- атеросклероз
- воспаление волокнистой сумки

Со стороны легких:

- плеврит
- пневмония
- легочные эмболы
- лёгочное кровотечение

Сильная боль в животе

Со стороны почек:

- кровь в моче

Со стороны крови:

- анемия
- повышенное артериальное давление

Выпадение волос
Высокая температура
Аномально сильные головные боли

Со стороны мышц и суставов:

- боль
- артритные боли
- опухшие суставы

III. ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Поражение слизистых оболочек представлено при СКВ хейлитом (застойной гиперемией губ с плотными сухими чешуйками, иногда - с корочками или эрозиями, с исходом в атрофию) и безболезненными эрозиями на слизистой оболочке полости рта (чаще на нёбе).

IV. ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ И СУХОЖИЛИЙ

Поражение суставов и сухожилий имеет следующие отличительные особенности.

- Артралгии развиваются у 100% больных. Болевые ощущения по интенсивности часто не соответствуют внешним проявлениям.
- При болях в тазобедренных или плечевых суставах следует иметь в виду возможность асептического некроза, связанного как с глюкокортикоидной терапией, так и с поражением сосудов, кровоснабжающих головку бедренной кости (васкулит, тромбоз на фоне АФС).
- Волчаночный артрит - симметричный (реже асимметричный) неэрозивный полиартрит, чаще всего локализующийся в мелких суставах кистей, лучезапястных и коленных суставах.
- Хронический волчаночный артрит, сопровождающийся развитием стойких деформаций и контрактур, напоминающих таковые при ревматоидном артрите, связан с поражением связок и сухожилий, а не эрозивным артритом.

V. ПОРАЖЕНИЕ МЫШЦ

Поражение мышц протекает в форме миалгий и/или проксимальной мышечной слабости (как при полимиозите), реже в виде синдрома миастении.

VI. ПОРАЖЕНИЕ ЛЁГКИХ

- Поражение лёгких при СКВ представлено следующими клиническими формами.
- Плеврит, сухой или выпотной, чаще двусторонний, развивается в 50-80% случаев. При сухом плеврите часто выслушивают шум трения плевры. Плеврит может возникать как изолированно, так и в сочетании с перикардитом.
- Волчаночный пневмонит проявляется одышкой, возникающей при незначительных физических нагрузках, болями при дыхании, ослабленным дыханием, не звонкими влажными хрипами в нижних отделах лёгких. При рентгенологическом исследовании обнаруживают высокое стояние диафрагмы, усиление лёгочного рисунка, очагово-сетчатую деформацию лёгочного рисунка в нижних и средних отделах лёгких, симметричные очаговые тени, в сочетании с одноили двухсторонними дисковидными ателектазами.

VII. ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

Поражение сердца сопровождается вовлечением всех его оболочек, но чаще всего перикарда.

Перикардит (обычно адгезивный) развивается примерно у 20% больных СКВ и может приводить к образованию спаек. Очень редко возникает экссудативный перикардит с угрозой развития тампонады сердца.

Миокардит обычно развивается при значительной активности болезни и проявляется нарушениями ритма и проводимости, редко - сердечной недостаточностью.

Поражение эндокарда сопровождается утолщением створок митрального, реже аортального клапана, как правило, протекает бессимптомно (обычно обнаруживают только при ЭхоКГ). Гемодинамически значимые пороки сердца развиваются очень редко. В настоящее время поражение клапанов сердца рассматривается как характерное проявление

При остром течении СКВ возможно развитие васкулита венечных артерий (коронариит) и даже инфаркта миокарда. Однако основная причина ишемии миокарда при СКВ - атеротромбоз, связанный с иммунными нарушениями (в том числе при АФС), нарушениями липидного обмена при лечении ГК и развитием нефротического синдрома

VIII. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Клиническая картина волчаночного нефрита крайне разнообразна. Она варьирует от персистирующей невыраженной протеинурии до быстро прогрессирующего гломерулонефрита. По классификации ВОЗ, выделяют следующие морфологические типы волчаночного нефрита

Таблица 51-2. Классификация волчаночного нефрита (ВОЗ)

<i>Морфологический класс</i>	<i>Характерные изменения</i>
I	Отсутствие изменений по данным световой микроскопии, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии
II (мезангиальный)	<p>IIА. Отсутствие изменений по данным световой микроскопии, но отложение иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии</p> <p>IIБ. Иммунные депозиты в мезангиуме в сочетании с пролиферацией мезангиума и/или склеротическими изменениями по данным световой микроскопии</p>
III (очаговый пролиферативный)	Пролиферация периферических капиллярных петель с сегментарным распределением, вовлечением менее 50% клубочков и субэндотелиальные иммунные депозиты
IV (диффузный пролиферативный)	Пролиферация периферических капиллярных петель с диффузным распределением, вовлечением более 50% клубочков и субэндотелиальные иммунные депозиты
V (мембранозный)	Диффузное утолщение базальной мембраны с эпимембранозными и интрамембранозными иммунными депозитами в отсутствие некротических изменений
VI (хронический гломерулосклероз)	Хронический склероз без признаков воспаления и иммунных депозитов

Таблица 51-3. Связь между морфологическими и клиническими проявлениями волчаночного нефрита

<i>Морфологический класс</i>	<i>Типичные клинико-лабораторные проявления</i>
<i>I (норма)</i>	Отсутствуют
<i>IIA (мезангиальный)</i>	Отсутствуют
<i>II (мезангиальный)</i>	Протеинурия <1 г/24 ч Эритроциты 5–15 в поле зрения
<i>III (очаговый пролиферативный)</i>	Протеинурия <2 г/24 ч Эритроциты 5–15 в поле зрения
<i>IV (диффузный пролиферативный)</i>	Протеинурия >2 г/24 ч Эритроциты >20 в поле зрения Артериальная гипертензия
<i>V (мембранозный)</i>	Протеинурия >3,5 г/24 ч Гематурия отсутствует
<i>VI (хронический гломерулосклероз)</i>	Артериальная гипертензия, почечная недостаточность

IX. ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ

- Поражение ЖКТ возможно на всём его протяжении, но редко выходит на первый план в клинической картине болезни. Описано развитие дилатации пищевода и нарушения его моторики, гастропатии (связанной с приёмом НПВП), гепатомегалии, очень редко васкулита (на фоне обострения) или тромбоза (при АФС) мезентериальных сосудов, острого панкреатита.

X. ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Предполагается, что нарушения со стороны ЦНС вызваны поражением сосудов головного мозга, а так же образованием антител к нейронам, к клеткам отвечающих за защиту и питание нейронов (глиальные клетки), и к иммунным клеткам (лимфоцитам).

- Головная боль, чаще мигренозного характера, резистентная к ненаркотическим и даже наркотическим анальгетикам; нередко сочетается с другими неврологическими и психическими нарушениями, чаще развивается у больных с АФС.
- Эпилептиформные припадки.
- Поражение черепных нервов (в том числе и зрительных нервов с развитием нарушений зрения).
- Острые нарушения мозгового кровообращения (в том числе и инсульты), поперечный миелит (редко), хорей обычно развиваются при АФС.
- Полиневропатии (симметричные чувствительные или двигательные), множественные мононевропатии (редко), синдром Гийена-Барре (очень редко).
- Острый психоз может быть обусловлен как непосредственно СКВ, так и лечением большими дозами ГК.
- Органический мозговой синдром характеризуется эмоциональной лабильностью, эпизодами депрессии, нарушением памяти, слабоумием.

XI. ПОРАЖЕНИЕ РЕТИКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Характеризуется развитием полиадении (увеличение всех групп лимфатических узлов) — весьма частым и, по-видимому, ранним признаком генерализации волчаночного процесса

XII. СИНДРОМ ШЁГРЕНА

аутоиммунное системное поражение соединительной ткани, проявляющееся вовлечением в патологический процесс желез внешней секреции, главным образом слюнных и слёзных, и хроническим прогрессирующим течением)

XIII. ФЕНОМЕН РЕЙНО

Критерии диагностики СКВ

- Сыпь на скулах (волчаночная бабочка)
- Дискоидная сыпь (эритема)
- Фотосенсибилизация
- Язвы в ротовой полости (энантема)
- Артрит (неэрозивный): 2 и более периферических суставов.
- Серозит: плеврит или перикардит.
- Поражение почек: персистирующая протеинурия (более 0,5 г/сут) или цилиндрурия.
- Поражение ЦНС: судороги и психоз.
- Гематологические нарушения: гемолитическая анемия (антитела к эритроцитам), тромбоцитопения, лейкопения.
- Иммунологические показатели: анти-ДНК или анти-Sm, или аФЛ.
- АНФ повышение титра.

При наличии 4-х критериев в любое время после начала заболевания ставят диагноз **системной красной волчанки**.

Различают большие и малые критерии

Большие диагностические критерии:

- 1) «бабочка»
- 2) люпус – нефрит
- 3) артрит
- 4) пневмонит
- 5) обнаружение LE – клеток в крови
- 6) АНФ в высоком титре в крови
- 7) гемолитическая анемия (с положительной пробой Кумбса)
- 8) синдром Верльгофа (аутоиммунный)
- 9) гематоксилиновые тельца в биопсийном материале (почки, кожа)
- 10) обнаружение LE- клеток в селезенке и печени.

Малые диагностические критерии:

- 1) лихорадка
- 2) снижение массы тела
- 3) капилляриты
- 4) кожная сыпь (неспецифическая)
- 5) полисерозит
- 6) лимфаденопатия
- 7) гепатоспленомегалия
- 8) миокардит
- 9) поражение нервной системы
- 10) полимиозит (полимиалгия)
- 11) полиартралгии
- 12) синдром Рейно
- 13) повышение СОЭ
- 14) анемия
- 15) лейкопения
- 16) тромбоцитопения
- 17) гипергаммаглобулинемия
- 18) ложноположительная реакция Вассермана

Диагноз считается достоверным при наличии:

1. четырех больших критериев (один из них – «бабочка»)
2. наличие LE – клеток, или АНФ в высоком титре). При отсутствии LE – клеток или АНФ в высоком титре необходимо включение достаточного числа малых критериев.

Диагноз вероятен, если имеются только:

1. малые критерии или
2. артрит + малые критерии.

Диагноз сомнителен, если имеется небольшое число (2 – 4) малых критериев. Подобный диагноз не является окончательным, необходимо наблюдение больного для определения эволюции болезни

Таблица 3. Красная волчанка – некоторые клинические особенности субтипов

Признаки	СКВ	Подострая кожная КВ	Дискоидная КВ
Характеристика высыпаний			
Чешуйки/шелушение	Тонкие, легко отслаивающиеся	Тонкие, легко отслаивающиеся	Толстые, плотно прилегающие
Фолликулярный гиперкератоз	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует
Связь с инсоляцией	Присутствует	Очень характерна	Присутствует
Рубцы	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Атрофия дермы	Обычно отсутствует	Обычно отсутствует	Присутствует, очень характерна
Пигментация	Слабая	Слабая	Очень характерна
Телеангиэктазии	Присутствует	Присутствует	Присутствует
≥ 4 АКР критерия для диагностики СКВ (% случаев)	100	40	10
Положительный бэнд-тест (реакция иммунофлуоресценции в области контакта эпидермиса с дермой в биоптатах, полученных от больных КВ)			
Биоптаты из очагов поврежденной кожи, %	> 90	60	90
Биоптаты неповрежденной кожи с открытых участков тела, %	II–III степени активности – 90; I степень активности – 30	30	0–10

Критерии оценки по системе SLEDAI

- 1) Наличие судорожных припадков, не сопровождающихся нарушениями сознания, - 8 пунктов.
- 2) Психоз - 8.
- 3) Изменения в головном мозге органического характера (нарушение ориентации в пространстве, ухудшение памяти, бессонница, бессвязная речь) - 8.
- 4) Воспаление зрительного нерва - 8.
- 5) Первичное поражение черепно-мозговых нервных клеток - 8.
- 6) Головная боль, не отступающая даже после приема наркотических анальгетиков, - 8.
- 7) Нарушенное кровообращение в головном мозге - 8.
- 8) Васкулит - 8.
- 9) Артрит - 4.
- 10) Миозит - 4.
- 11) Цилиндры в моче - 4.
- 12) Более 5 эритроцитов в моче - 4.
- 13) Белок в моче - 4.
- 14) Более 5 лейкоцитов в моче - 4.
- 15) Воспаления кожного покрова - 2.
- 16) Алопеция - 2.
- 17) Язвенные поражения слизистых оболочек - 2.
- 18) Плеврит - 2.
- 19) Перикардит - 2.
- 20) Снижение комплимента С3 или С4 - 2.
- 21) Положительный антиДНК - 2.
- 22) Повышенная температура тела - 1.
- 23) Уменьшение уровня тромбоцитов в крови - 1.
- 24) Снижение лейкоцитов - 1.

Максимальный результат - 105 пунктов-свидетельствует о крайне высокой степени активности заболевания, когда поражаются все основные системы.

Такой же вывод врачи делают при результате 20 и более пунктов.

Менее 20 баллов-легкая или умеренной степень активности

Systemic Lupus Erythematosus Disease activity score (SLEDAI) в этот индекс входит 24 параметра (16-клинических и 8 лабораторных показателей СКВ). Каждому показателю присвоены баллы от 1 до 8 каждому из признаков СКВ, вошедшего в индекс. Более серьезные проявления СКВ, такие как: поражение нервной системы, поражение почек, васкулит - имеют более высокую балльную оценку, чем другие признаки. Общий максимально возможный счет индекса SLEDAI составляет 105 баллов.

При проведении оценки активности по индексу SLEDAI необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от их степени тяжести или улучшения/ухудшения состояния.

Счет > 20 баллов встречается достаточно редко.

Повышение SLEDAI > 8 означает наличие активного заболевания.

Увеличение SLEDAI между двумя визитами на >3 баллов интерпретируется как умеренное обострение на >12 баллов, как тяжелое обострение СКВ

Табл. 2. **Диагностические критерии СКВ**

Система/синдромы	Критерии ACR ¹ [4]	Критерии SLICC ² [46]
Сердечно-сосудистая/ дыхательная системы	1. Плеврит (плевритическая боль, шум трения плевры или плевральный выпот) либо перикардит (ЭКГ-признаки; шум трения перикарда или перикардиальный выпот на ЭхоКГ)	1. Серозит (плеврит в течение более одного дня, плевральный выпот или шум трения плевры; перикардиальная боль более одного дня, перикардиальный выпот, шум трения перикарда или перикардит на ЭхоКГ)
Гематологические синдромы	2. Гемолитическая анемия или лейкопения (<4000 клеток на мм ³), лимфопения (<1500 клеток на мм ³) или тромбоцитопения (<100 тыс. клеток за мм ³)	2. Гемолитическая анемия 3. Лейкопения (<4000 клеток на мм ³) более 1 раза или лимфопения (<1000 клеток на мм ³) более 1 раза 4. Тромбоцитопения (<100 тыс. клеток на мм ³)
Иммунологический синдром	3. Положительный результат ANA 4. Повышенные anti-dsДНК, anti-Sm или антифосфолипидные антитела	5. Положительный результат ANA 6. Повышенные anti-dsДНК, anti-Sm или антифосфолипидные антитела, низкий уровень комплемента (C3, C4, CH 50) или положительный прямой тест Кумбса (при отсутствии гемолитической анемии)
Кожа / слизистые оболочки	5. Дискоидная волчанка 6. Язвы в полости рта или носа 7. Фотосенсибилизация 8. Эритема на лице	7. Острая или подострая кожная волчанка 8. Хроническая кожная волчанка 9. Алопеция 10. Язвы в полости рта или носа
Скелетно-мышечная система	9. Неэрозивный артрит с вовлечением двух или более суставов	11. Синовит с вовлечением двух или более суставов либо болезненность в двух или более суставах и утренняя скованность по крайней мере 30 минут
Нервная система	10. Судороги или психоз	12. Судороги, психоз, мононеврит, миелит, периферическая нейропатия или нейропатия черепных нервов
Почки	11. Стойкая почечная протеинурия >0,5 г/сут или >3+, или клеточные цилиндры	13. Суточная протеинурия >500 мг или эритроцитарные цилиндры

Примечания: ¹ Для диагностики необходимо наличие как минимум четырех из 11 критериев ACR; ² для диагностики необходимо наличие по крайней мере четырех из 13 критериев SLICC, включая как минимум один клинический и один иммунологический, или пациент должен иметь подтвержденный биопсией волчаночный нефрит.

Критерии классификации моск СКВ (международная организация сотрудничества клинициков)

Критерии	Определение
Клинические критерии	
Острая кожная форма СКВ	Скуловая волчаночная сыпь (кроме дискоидной сыпи), буллезная волчанка, токсический эпидермальный некролиз как вариант СКВ, макулопапулезная сыпь, фоточувствительная волчаночная сыпь (при отсутствии дерматомиозита) или Подострая кожная волчанка (по типу неплотной псориатической сыпи и/или кольцевидных полициклических повреждений, которые не оставляют рубцов, иногда с поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазией)
Хроническая кожная волчанка	Классическая дискоидная сыпь, локализованная (над областью шеи) или генерализованная (над и под шеей), гипертрофическая (бородавчатая) сыпь, волчаночный панникулит, волчанка слизистых, опухолевая красная волчанка, ознобленная волчанка или Кожные проявления дискоидной волчанки и красного плоского лишая сходны
Безрубцовая алопеция	Диффузное истончение волос или ломкость волос (в отсутствие других причин, таких как очаговая алопеция, прием лекарственных препаратов, дефицит железа и андрогенная алопеция)
Язвы слизистой ротовой и носовой полостей	Язвы слизистой ротовой полости, неба и языка или Язвы слизистой носовой полости (при отсутствии других причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, инфекции [герпес], воспалительное заболевание кишечника, реактивный артрит и кислая пища)
Поражение сустава	Синовит с вовлечением ≥ 2 суставов, характеризующийся отеком или экссудатом или Болезненность в ≥ 2 суставах и, по меньшей мере, 30 минутная утренняя скованность

Серозит	<p>Типичный плеврит в течение > 1 суток, плевральный выпот или шум трения плевры или Типичная перикардальная боль (боль в лежачем положении, которая улучшается в положении сидя) в течение > 1 суток, экссудативный перикардит, шум трения перикарда или перикардит по данным электрокардиографии в отсутствие других причин (таких как инфекции, уремии, синдрома Дресслера)</p>
Поражение почек	<p>Белок в моче: соотношение креатинина (или белок в суточной моче), 500 мг белка в суточной моче или Количество эритроцитов в мочевом осадке</p>
Неврологические проявления	<p>Судороги, психоз, множественная мононевропатия (в отсутствие других известных причин, таких как первичный васкулит), миелит, периферическая или центральная невропатия (в отсутствие других известных причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет) или Острый психоз (при отсутствии других причин, включая токсические и метаболические причины, уремию или лекарственные препараты)</p>
Гемолитическую анемию	Гемолитическую анемию
Лейкопения или лимфопения	<p>Лейкопения: <4000/мм³ крайней мере единожды (при отсутствии других известных причин, таких как синдром Фелти, прием лекарственных препаратов и портальная гипертензия) или Лимфопения: <1000/мм³ по крайней мере единожды (при отсутствии</p>

Тромбоцитопения	Тромбоцитопения (< 100 000/мм ³) по крайней мере единожды при отсутствии других известных причин, таких как лекарственные препараты, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Иммунологические критерии	
АНА	Уровень АНА выше лабораторного эталонного диапазона
Антитела к дцДНК	Уровень антител против двухцепочечной ДНК выше лабораторного диапазона (или > 2 кратного референсного диапазона при проведении ELISA)
Анти-Sm	Наличие антител к Sm ядерного антигена
Антифосфолипидные	<p>Позитивность к антифосфолипидным антителам определяется по любому из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт • Ложно-положительный результат антикардиолипинового теста • Средний или высокий уровень антикардиолипиновых антител с высоким титром (IgA, IgG или IgM) • Положительный результат теста на анти-бета₂-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
Низкий уровень комплемента	Низкий уровень С3, низкий уровень С4 или Низкий уровень СН50
Прямая проба Кумбса	Прямая проба Кумбса при отсутствии гемолитической анемии
* Классификация требует наличия по крайней мере 4 из 17 критериев, но не менее 1 клинических критерия и 1 иммунологического критерия или подтвержденного при биопсии волчаночного нефрита.	
АНА = антинуклеарные антитела; Анти-ДНК= антитела к двухцепочечной ДНК; ИФА = иммуноферментный анализ; Sm = антитела к Sm-антигену; МОСК = Международная организация сотрудничества клиник СКВ.	

Дифференциальная диагностика

Наиболее частая СКВ приходится дифференцировать с такими заболеваниями, как ревматизм, инфекционный эндокардит, гемобластозы, другие системные заболевания

соединительной ткани (ССД, ДМ, РА, УП):

- 1) Отсутствие столь важных иммунологических нарушений при ревматизме, инфекционном эндокардите, гемобластозах. Наблюдаемые при других коллагенозах аналогичные лабораторные признаки (LE – клетки, антитела к ДНК, АНФ) встречается реже и в значительно меньшем титре.
- 2) При РА доминирует поражение суставов (эрозивный артрит), а не распространенное поражение внутренних органов, точно так же при ССД преобладает своеобразное поражение кожи, а при ДМ – поражение мышц и кожи.
- 3) Ни при одном из коллагенозов не встречается с такой закономерностью поражение почек, которое в дальнейшем определяет судьбу больного.
- 4) В отличие от ревматизма при СКВ никогда не развивается стеноз устья аорты, митральный стеноз
- 5) Гемобластозы, имея ряд общих черт с СКВ, четко отличаются характерными изменениями периферической крови и особенно костного мозга.
- 6) Ни при одном из перечисленных заболеваний в развернутой стадии болезни не развивается такого распространенного поражения внутренних органов, как при СКВ.
- 7) При СКВ кортикостероиды оказывают наиболее яркий лечебный эффект, быстрое снижение дозы препарата ведет к бурному возврату исчезнувших или «поблекших» симптомов
- 8) При диагностике дискоидной красной волчанки следует исключить признаки системного заболевания.

При системной красной волчанке, в отличие от дискоидной, фолликулярный кератоз отсутствует, а атрофия выражена незначительно. При системной красной волчанке есть артралгии, полисерозиты, эндокардит с поражением митрального клапана, поражения ЦНС (хорея и эпилепсия), почек (волчаночный нефрит), тяжелые васкулиты, капилляриты пальцев и ладоней.

LE-клетки в острой фазе системной красной волчанки обнаруживаются у 90-100%, при дискоидной - у 3-7% больных, что расценивается как неблагоприятный фактор и угроза трансформации в системную красную волчанку.

АНА встречаются более чем у 95% больных системной и у 30-40% больных дискоидной красной волчанкой. Диагностическое значение имеют лишь высокие титры (более 1:100), периферическое и гомогенное свечение, чего не наблюдается при дискоидной красной волчанке.

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Лабораторные данные

а) ОАК: значительное повышение СОЭ, лейколимфопения со сдвигом влево, гипохромная анемия, тромбоцитопения, LE-клетки – зрелые нейтрофилы, фагоцитировавшие ядра своих разрушенных собратьев, при этом собственное ядро лейкоцита оттеснено на периферию (диагностически значимо обнаружение 10 и более волчаночных клеток на 1000 лейкоцитов)

б) ОАМ: протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия при люпус-нефрите

в) БАК: гиперпротеинемия и диспротеинемия (из-за гипергаммаглобулинемии за счет антинуклеарных и др. АТ), биохимические признаки воспаления (повышение сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, гаптоглобина, СРБ)

Г) Иммунологические исследования

- Антинуклеарные АТ выявляют у 95% больных СКВ, обычно в высоком титре; их отсутствие в подавляющем большинстве случаев свидетельствует против диагноза СКВ. Для определения аутоантител к определённым ядерным и цитоплазматическим аутоантигенам используют различные иммунологические методы (ИФА, радиоиммунологический анализ, иммуноблоттинг, иммунопреципитация).

Выявляют следующие виды АТ:

АТ к двухспиральной ДНК (60-90%) относительно специфичны для СКВ; повышение их концентрации коррелирует с активностью заболевания и развитием волчаночного нефрита.

- АТ к гистонам более характерны для лекарственной волчанки, чем для СКВ.

- АТ к малым ядерным рибонуклеопротеинам часто обнаруживают у больных с хронической СКВ:

- АТ к Sm (к полипептидам коротких ядерных РНК) высокоспецифичны для СКВ, но встречаются только в 10-30% случаев СКВ;

- АТ к SS-A/Ro (к РНК-полимеразе) ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом, синдромом Шёгрена;

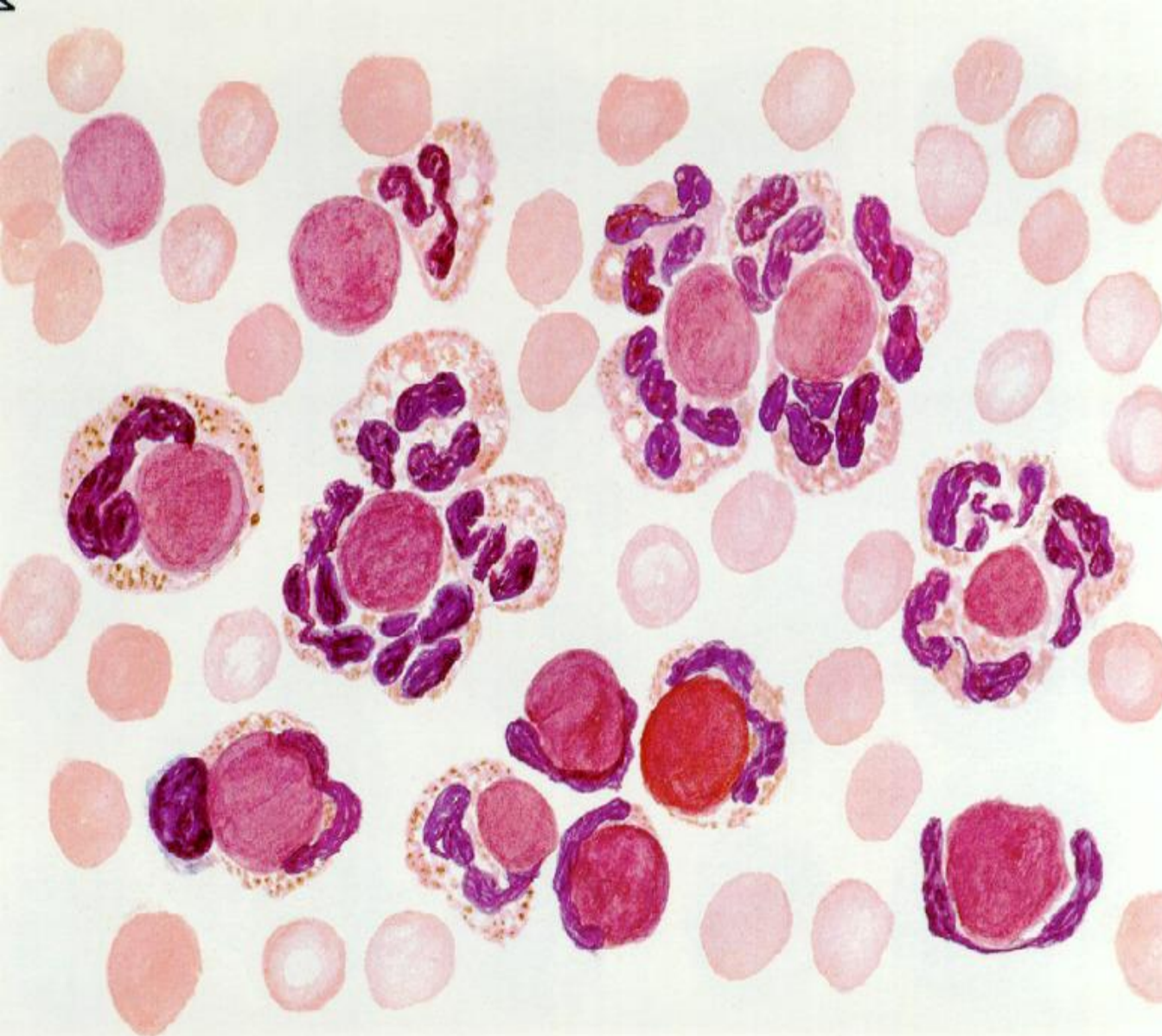
- АТ к SS-B/La (к протеину, входящему в состав РНК) часто обнаруживают вместе с АТ к Ro, но их клиническое значение не ясно.

- У больных с волчаночным нефритом наблюдают снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов (С3 и С4), которое коррелирует с активностью заболевания, но иногда обусловлено генетическими дефектами.

Для определения LE-клеток в крови существует несколько методов, в настоящее время наиболее распространен иммунохемилюминесцентный анализ, в некоторых лабораториях используется метод Цинкхома-Конли в модификации Е. Н. Новоселовой.

В основе ИХЛА лежит реакция между исследуемыми клетками и специфическим веществом, образующим с этими клетками комплексы «антиген-антитело». Последние связываются с ферментом, затем к смеси добавляется реагент, который окрашивает меченые комплексы. По оптической плотности образца определяется наличие и концентрация LE-клеток. Метод Цинкхома-Конли в модификации Е. Н. Новоселовой заключается в механическом воздействии на кровь, что облегчает появление LE-феномена.

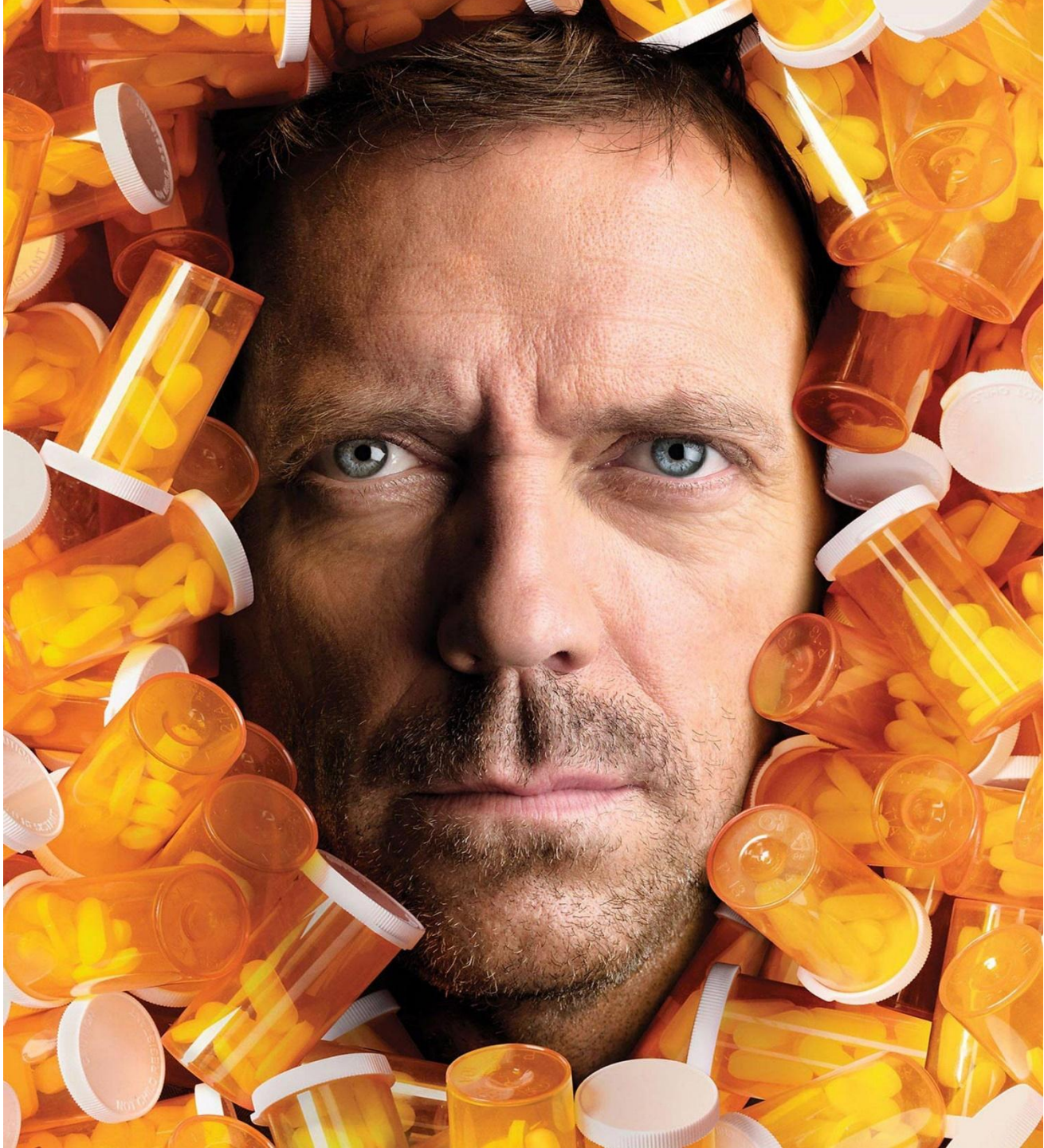
Кровь смешивается с оксалатом натрия и отстаивается при комнатной температуре в течение часа. Затем в пробирку вносятся стеклянные бусины, она плотно закрывается и интенсивно встряхивается. Через час отстоя биоматериал разделяется на слои, плазма помещается в центрифугу, из образовавшегося остатка выполняются мазки, их окрашивают и исследуют под микроскопом (LE-клетки представляют собой нейтрофильные лейкоциты, которые содержат разрушенные ядра других лейкоцитов, погибших при



- Зрелые нейтрофилы, цитоплазма которых целиком заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита
- Собственное ядро смещено к периферии
- Диагностически значимо не менее 5 LE-клеток на 1000 лейкоцитов
- Феномен „розетки” - свободно лежащие разрушенные ядра лейкоцитов (гематоксилиновые волчаночные тельца), иногда окруженные лейкоцитами

Виды аутоантител	Частота, %
Антинуклеарный фактор	90–95
Антитела к ДНК:	
активная стадия	80–98
неактивная стадия	30–70
Антитела к экстрагированным антигенам ядра (ENA-тест):	40–60
Sm-антитела	25–30
PNP-антитела	12–32
Антитела к ядерным антигенам:	
SS-A (Ro)	25–35
SS-B (La)	10–15

Гиперпродукция антинуклеарных антител (АНА) при СКВ обусловлена избыточной активностью В-лимфоцитов, возникающей в результате нарушения иммунорегуляторных механизмов. При СКВ наблюдается нарушение как супрессорной, так и хелперной Т-клеточной регуляции, недостаточная продукция интерлейкина-2.



- Лечение

- НПВС

- Аминохинолиновые препараты

- ГКС

- Цитостатические препараты

1. Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП применяют для купирования общих симптомов заболевания, мышечно-скелетных проявлений СКВ, умеренно выраженного серозита. Однако у больных СКВ следует применять НПВП с особой осторожностью из-за риска развития необычных побочных эффектов (гепатита, асептического менингита), а также нарушений функции почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Аминохинолиновые препараты

Аминохинолиновые препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) эффективны при поражении кожи, суставов, общих симптомах заболевания, позволяют предотвратить развитие небольших обострений. Кроме того, они обладают антигиперлипидемическим эффектом и снижают риск тромботических осложнений.

В первые 3-4 мес доза гидроксихлорохина составляет 400 мг/сут (6,5 мг/кг), затем 200 мг/сут. В рекомендуемых дозах препараты хорошо переносятся пациентами, побочные эффекты, при которых необходимо прервать лечение, развиваются редко.

Наиболее опасный побочный эффект - ретинопатия, поэтому в процессе лечения показано офтальмологическое обследование не реже 1 раза в год.

3. Глюкокортикоиды

ГК короткого действия (преднизолон и метилпреднизолон) - наиболее эффективные препараты для лечения СКВ. Имеются особенности применения ГК при СКВ

- Больным с **низкой активностью назначают небольшие дозы ГК (≤ 10 мг/сут).**
- Больным с умеренной активностью (обострение артрита, полисерозит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения и др.) назначают средние дозы **ГК (≤ 40 мг/сут)** в течение 2-4 нед с постепенным снижением до минимальной поддерживающей дозы.
- **Абсолютное показание для назначения больших доз ГК (1 мг/кг/сут и более)** - высокая активность СКВ с быстрым развитием необратимых поражений жизненно важных органов

Монотерапия большими дозами ГК эффективна у большинства больных мезангиальным гломерулонефритом, у многих больных мембранозным и даже пролиферативным волчаночным гломерулонефритом.

Длительность приёма высоких доз гормонов зависит от клинического эффекта и составляет от 4 до 12 нед. Уменьшение дозы необходимо проводить медленно, под тщательным клинико-лабораторным контролем

Поддерживающие дозы препаратов (5-10 мг/сут) больным следует принимать пожизненно

Таблица 51-5. Тяжёлые органические проявления СКВ, при которых необходимо назначение высоких доз глюкокортикоидов

Сердечно-сосудистые

- Коронарный васкулит
- Эндокардит *Либмана—Сакса*
- Миокардит
- Тампонада сердца
- Злокачественная гипертензия

Почечные

- Персистирующий нефрит
- Быстропрогрессирующий нефрит
- Нефротический синдром

Неврологические

- Судороги
- Кома
- Инсульт
- Поперечный миелит
- Мононевропатия, полиневропатия
- Оптический неврит
- Психоз
- Демиелинизирующий синдром

Конституциональные

- Высокая лихорадка в отсутствие инфекции

Лёгочные

- Лёгочная гипертензия
- Лёгочные геморрагии
- Пневмонит
- Эмболия/инфаркт
- Интерстициальный фиброз

Желудочно-кишечные

- Мезентериальный васкулит
- Панкреатит

Гематологические

- Гемолитическая анемия
- Нейтропения (менее $1 \cdot 10^9$ /л)
- Тромбоцитопения (менее $50 \cdot 10^9$ /л)
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Тромбоз (венозный или артериальный)

Кожные

- Васкулит
- Диффузная сыпь с изъязвлением

Мышцы

- Миозит

Весьма эффективный метод лечения СКВ - пульс-терапия (1000 мг метилпреднизолона в/в капельно в течение не менее 30 мин 3 дня подряд) - позволяет подавить многие проявления СКВ и в дальнейшем вести больных на меньших дозах ГК. Однако убедительных данных о преимуществах пульс-терапии перед пероральным приёмом высоких доз ГК нет.

4. Цитостатические препараты

Выбор цитотоксических препаратов зависит от особенностей течения, тяжести болезни и эффективности предшествующей терапии.

При развитии пролиферативного и мембранозного волчаночного нефрита или тяжёлого поражения ЦНС (особенно при недостаточной эффективности монотерапии высокими дозами ГК) препаратом выбора считают циклофосфамид.

Лечение циклофосфамидом (болюсное ведение в дозе 0,5-1 г/м² в/в 1 раз в мес в течение не менее 6 мес а затем каждые 3 мес в течение 2 лет) в сочетании с пероральным приёмом ГК или пульс-терапией ими, увеличивает выживаемость больных пролиферативным волчаночным нефритом в большей степени, чем монотерапия ГК (в том числе при пульс-терапии) или лечение ГК и азатиоприном. Применение циклофосфамида часто позволяет контролировать клинические проявления, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГК (тромбоцитопения, поражения ЦНС, лёгочные геморрагии, интерстициальный лёгочный фиброз, системный васкулит).

Для лечения менее тяжёлых, но резистентных к ГК проявлений или в качестве компонента поддерживающей терапии, позволяющей вести больных на более низких дозах ГК (так называемый стероидсберегающий эффект), используют **азатиоприн (1-4 мг/кг/сут), метотрексат (15 мг/нед) и циклоспорин (не более 5 мг/кг/сут)**.

- Длительное лечение азатиоприном применяют для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита, а также при резистентных к ГК формах аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, поражении кожи и серозитах.
- Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности метотрексата в отношении рефрактерных к монотерапии ГК волчаночных артрита и миозита, а также нейропсихических проявлений.
- Существуют данные об определённой эффективности циклоспорина при нефротическом синдроме, связанном с

Назначение цитостатиков как в индукционной фазе, так и при поддерживающей терапии должно находиться под постоянным контролем, так как при назначении этих препаратов высок риск развития бактериальных и вирусных инфекций, токсического гепатита, угнетения костномозгового кроветворения

Плазмаферез

В ходе процедуры из крови пациента удаляются продукты метаболизма и иммунные комплексы, провоцирующие воспаление (пациенту в вену вставляют катетер и подключают его к специальному аппарату – плазмофильтру. Забор изымаемой крови происходит автоматически, поскольку аппарат точно определяет необходимый объем крови. Далее кровь выкачивается из организма, разделяется на эритроцитарную массу и плазму, после чего плазма заменяется плазмозамещающим веществом, и кровь возвращается обратно)