

# СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

**Системная красная волчанка (СКВ)** – заболевание, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и к их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем.

Частота СКВ составляет 4-250 случаев на 100 000 населения.

- СКВ встречается во всех климатогеографических зонах.
- Чаще всего СКВ заболевают в возрасте 14-40 лет (70% случаев),
- а "пик» заболеваемости приходится на 14-25 лет.
- Женщины заболевают значительно чаще мужчин (соотношение 8:1- 9:1).

# Этиология

Этиология СКВ не выяснена.

- вирусы, РНК-содержащие (т.н. латентные или медленные вирусы).
- генетическая предрасположенность.

*факторы, провоцирующие болезнь или ее обострение:*

- непереносимость лекарств, вакцин;
- фотосенсибилизация;
- становление менструального цикла;
- беременность, роды, аборт и др.



Люпус паникулит

# Передача генетической информации



## Моногенное заболевание



⇒ Этиология

# Патогенез

СКВ является иммунокомплексным заболеванием.

- На фоне несовершенства иммунорегуляторных процессов и вследствие воздействия вирусов возникает дисфункция как Т-, так и В-лимфоцитов, нарушение процессов их взаимодействия.
- Возникает гиперреактивность В-лимфоцитов в условиях дефицита Т-супрессорной функции лимфоцитов, что приводит к неконтролируемой продукции антител к различным тканям, клеткам, в том числе и к форменным элементам крови, к частям клеток, к ядрам клеток, к отдельным ингредиентам ядра (ДНК, нуклеопротеид), а также лизосомам, митохондриям, факторам свертывания крови, агрегированному гамма-глобулину.
- Образующиеся антитела непосредственно повреждают ткани, кроме того образуются иммунные комплексы с отложением их на базальной мембране различных тканей.
- Иммунные комплексы, активируя комплемент, вызывают воспаление и повреждение тканей.
- В дальнейшем разыгрываются процессы, связанные с элиминацией фиксированных иммунных комплексов, что приводит к высвобождению лизосомных ферментов, которые также обуславливают повреждение органов и тканей и развитие иммунного воспаления.

- Иммуные комплексы, активируя комплемент, вызывают воспаление и повреждение тканей.
- В дальнейшем разыгрываются процессы, связанные с элиминацией фиксированных иммунных комплексов, что приводит к высвобождению лизосомных ферментов, которые также обуславливают повреждение органов и тканей и развитие иммунного воспаления.
- В результате воспаления и повреждения соединительной ткани образуются новые аутоантигены, новые иммунные комплексы и процесс приобретает характер цепной реакции, что обуславливает прогрессирование и хронизацию заболевания.

## Патоморфология.

- ❖ При СКВ существуют четыре основных вида гистологических изменений, которые в различных сочетаниях наблюдаются в большинстве пораженных органов.
  - К ним относятся:
    - ✓ фибриноидные изменения;
    - ✓ склероз;
    - ✓ гематоксилиновые тельца;
    - ✓ сосудистые изменения;
  - Фибриноидные изменения - бесклеточный материал, имеющий форму нитей и пучков и внешне напоминающий фибрин, образующиеся при поражении основной субстанции соединительной ткани вследствие отложения белков плазмы. Вокруг этого бесклеточного материала формируется лимфоидноплазматическая инфильтрация.
  - В результате хронического воспаления вокруг фибриноидных изменений разрастается соединительная ткань.

- Гематоксилиновые тельца (тельца Гросса) представляют собой набухшие ядра погибших клеток с лизированным хроматином;
  - считается, что эти тельца идентичны включениям в так называемых **ЛЕ-клетках**.
- Повреждение сосудов микроциркуляторного русла иммунными комплексами проявляется распространенными васкулитами, которые характеризуются развитием фибриноидных изменений в интиме, утолщением эндотелия и сужением просвета сосудов.

Среди внутренних органов наиболее характерные изменения при СКВ отмечаются:

- *в почках* (волчаночный гломерулонефрит) ;
- *сердце* («бородавчатый» эндокардит Либмана-Сакса-поражается в основном митральный клапан, миокардит, наиболее часто наблюдается перикардит.);
- *селезенке*- обнаруживают характерный феномен "луковичной шелухи" - слоистое кольцевидное разрастание коллагеновых волокон в виде муфты вокруг склерозированных артерий и артериол.;
- При СКВ возможны поражения всех органов и систем, общими для всех них являются описанные морфологические изменения.

## Рабочая классификация клинических вариантов течения СКВ

Характер течения болезни	Фаза и степень активности процесса	Клинико-морфологическая характеристика поражений						
		кожи	суставов	серозных оболочек	сердца	легких	почек	нервной системы
<p>Острое</p> <p>Подострое</p> <p>Хроническое а)</p> <p>рецидивирующий</p> <p>полиартрит</p> <p>б)синдром дискоидной волчанки</p> <p>в)синдром Рейно</p> <p>г)синдром Верльгофа</p> <p>д) эпилептиформный синдром</p>	<p>Активная фаза: высокая (III), умеренная (II), минимальная (I) Неактивная фаза (ремиссия)</p>	<p>«Бабочка». Капилляриты. Экссудативная эритема. Пурпура.</p>	<p>Артралгии. Полиартрит: острый, подострый, хронический.</p>	<p>Полисерозит (плеврит, перикардит, перивисцерит) выпотной сухой, адгезивный.</p>	<p>Миокардит очаговый, диффузный</p> <p>Эндокардит.</p> <p>Недостаточность митрального клапана.</p> <p>Кардиосклероз.</p> <p>Дистрофия миокарда.</p>	<p>Пневмонит острый, хронический.</p> <p>Пневмосклероз.</p>	<p>Диффузный гломерулонефрит нефротического или смешанного типа.</p> <p>Очаговый нефрит.</p> <p>Хронический нефрит.</p>	<p>Менингоэнцефалополлирадикулоневрит.</p> <p>Энцефалоневрит (вялотекущий).</p> <p>Полиневрит.</p>

**Клиника.** *Клиническая картина СКВ характеризуется полисиндромностью и тенденцией к прогрессированию, нередко со смертельным исходом в связи с недостаточностью функции того или иного органа или присоединением вторичной инфекции.*

- **Артрит (синовит)** наблюдается у 80-90% больных, проявляется в виде артралгии, утренней скованности пораженных суставов, артритов, реже в виде болевого синдрома с контрактурами.
- Поражаются преимущественно мелкие суставы кистей (проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые), лучезапястные, голеностопные, реже крупные суставы.
- Суставной синдром обычно сопровождается миалгией, миозитом, оссалгией и тендовагинитом.
- При рентгенологическом обследовании диагностируется эпифизарный остеопороз, преимущественно в суставах кистей и лучезапястных суставах.
- Редкость возникновения эрозивных изменений (деформирующих сустав) является существенным отличием синовита при СКВ от РА.





Капиллярит

■ *Поражение кожи - наиболее частый синдром СКВ.*

□ Эритематозные пятна различной формы и величины, отечные, отграниченные от здоровой кожи, могут быть:

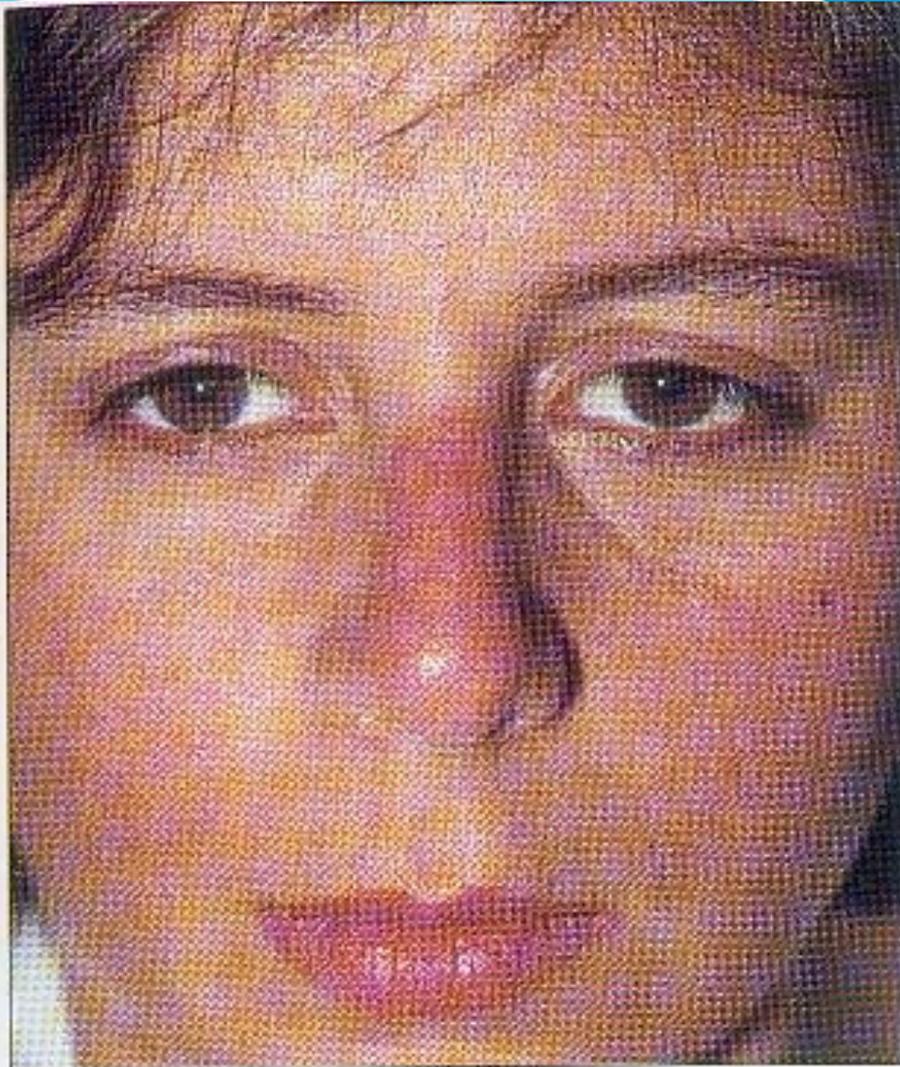
- *на лице,*
- *шее,*
- *груди,*
- *в области локтевых,*
- *коленных и голеностопных суставов.*

❖ Особенно характерны эритематозные высыпания на щеках в области скуловых дуг и спинки носа ("**бабочка**").

- ✓ На коже концевых фаланг пальцев рук и ног могут наблюдаться мелкие эритематозные пятна с небольшой отечностью и телеангиэктазиями (капилляриты).
- ✓ Характерны энантемы на слизистой оболочке рта, а также отечность и гиперемия
- ✓ красной каймы губ с плотными чешуйками и последующей атрофией (волчаночный хейлит).
- ✓ Часто развиваются трофические расстройства: выпадение волос, ломкость ногтей, пролежни.
- ✓ Фотосенсибилизация открытых частей кожи также является симптомом СКВ.



Эритематозные высыпания на щеках в области скуловых дуг и спинки носа ("**бабочка**").



Системная красная волчанка  
"Бабочка"



Эритематозные высыпания на щеках в области скуловых дуг и спинки носа ("**бабочка**").



Эритематозные высыпания на щеках в области скуловых дуг и спинки носа ("бабочка").



Глубокое поражение кожи лица



Распространенная эритема при СКВ



Кеңінен жайылған, біртекті орналаспаған терідегі қызыл дақтар

❖ Полисерозиты встречаются у 90% больных (*полисерозит вместе с артритом и дерматитом составляет классическую диагностическую триаду*).

- Особенно часто поражаются плевра и перикард, реже – брюшина.

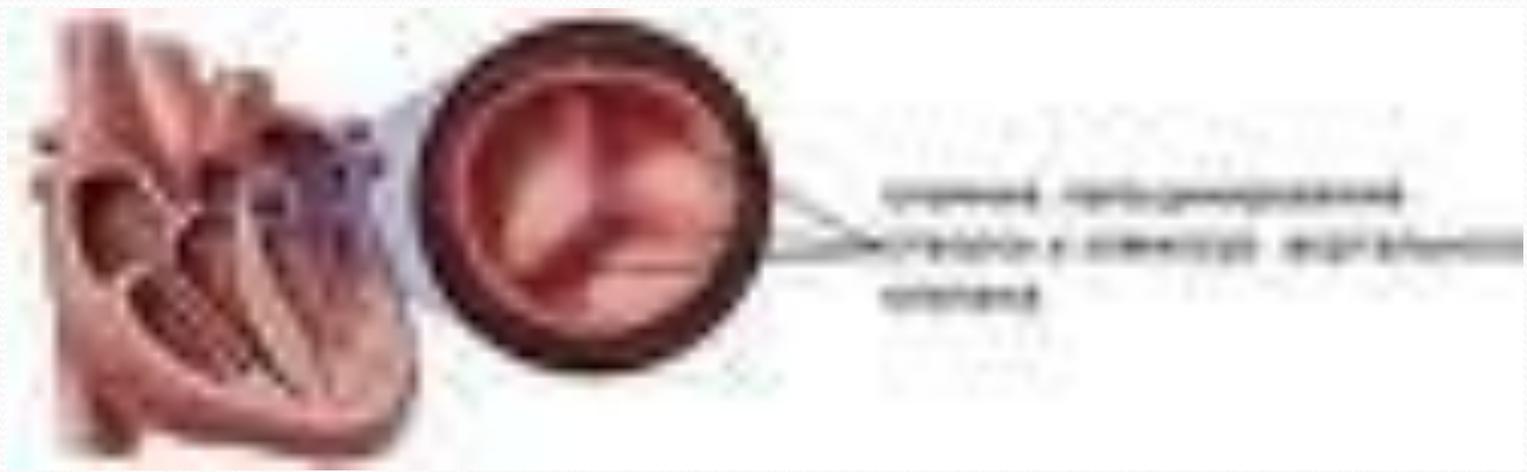
□ **Симптоматика полисерозитов имеет следующие особенности:**

- 1) *чаще встречаются сухой плеврит и перикардит;*
- 2) *при выпотных формах количество жидкости невелико;*
- 3) *серозиты длятся недолго и обычно диагностируются ретроспективно по плевроперикардальным спайкам при рентгенологическом обследовании;*
- 4) *отмечается выраженная тенденция к развитию слипчивых процессов (сращения и облитерация серозных полостей).*

## ◆ Поражение сердечно-сосудистой системы.

При СКВ поражаются все три оболочки сердца:

- сухой перикардите;
- миокардит (очаговый и диффузный миокардит).
- бородавчатый эндокардит диагностируется трудно, т.к. не приводит к существенным нарушениям гемодинамики.
- *Длительное течение процесса способствует формированию недостаточности клапана, чаще митрального, реже аортального (стенозирование обычно не отмечается).*

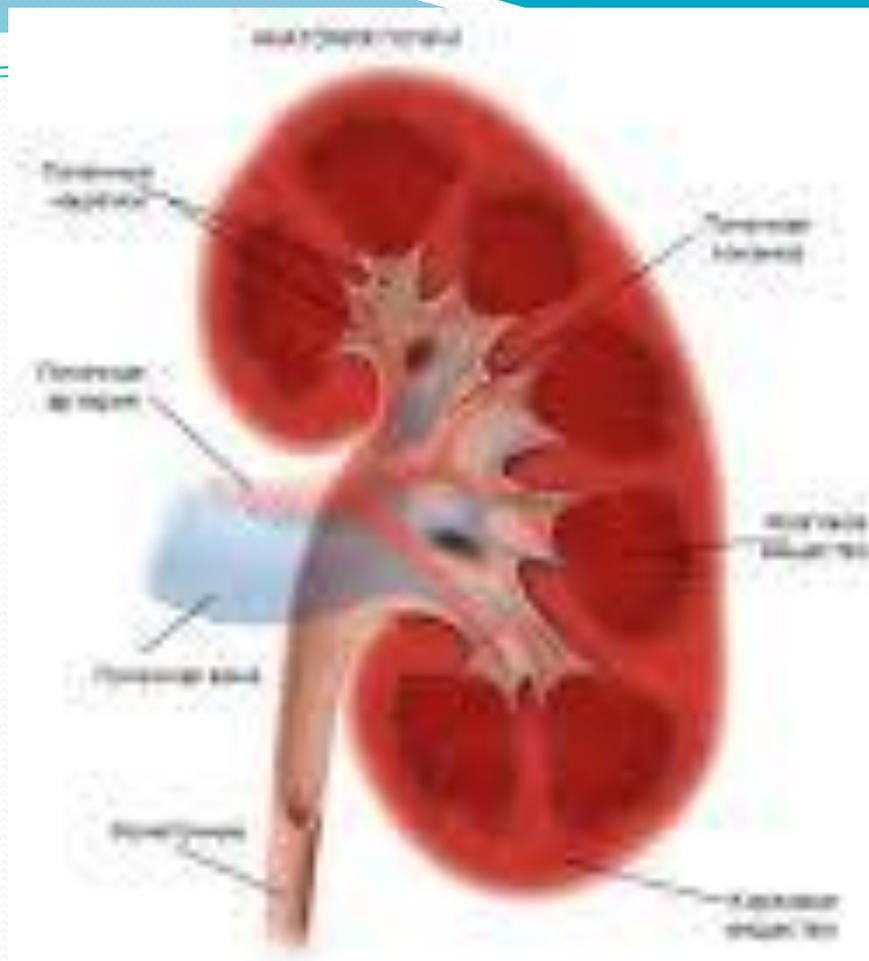


## ❖ Поражения сосудов могут проявляться в виде синдрома Рейно:

- приступообразно развивающиеся расстройства артериального кровообращения кистей и стоп, возникающие под воздействием холода и волнений.
- Во время приступа пальцы становятся бледными или цианотичными, холодными, отмечаются парестезии.
- Поражаются преимущественно II-V пальцы кистей и стоп, реже другие дистальные участки тела (нос, уши, подбородок и др.).

• **Волчаночный пневмонит** - при остром течении протекает по типу васкулита ("сосудистая пневмония"), а при других вариантах течения - в виде базального пневмонита, с обычной клинической картиной паренхиматозного процесса.

**Волчаночный гломерулонефрит (люпус-нефрит)** - классический иммунокомплексный гломерулонефрит, наблюдается у половины больных в период обострения процесса в виде мочевого, нефритического и нефротического синдрома. Возможен быстро прогрессирующий нефрит (тяжелый нефротический синдром, злокачественная артериальная гипертензия, быстрое развитие почечной недостаточности). Большое диагностическое значение имеет биопсия почек.



## ❖ Поражение желудочно-кишечного тракта:

- диспепсические расстройства.
- возможно развитие волчаночного гепатита.

## ❖ Поражение центральной и периферической нервной систем:

- сосудистые поражения различных отделов мозга и оболочек (менингоэнцефалит, полиневрит).
- эпилептиформные судороги, психические нарушения.

## ❖ Аутоиммунный синдром Верльгофа:

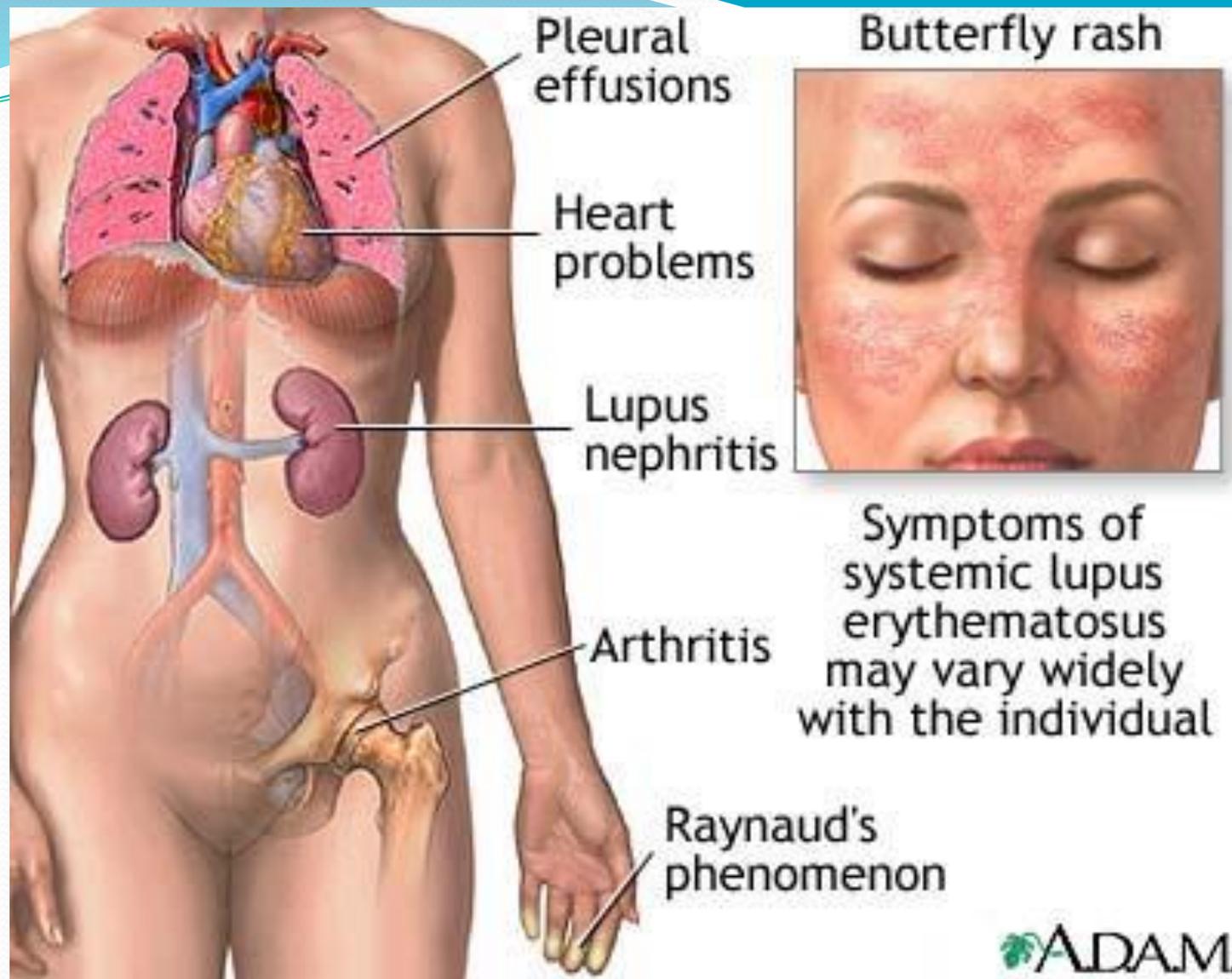
- типичные высыпания в виде геморрагических пятен различной величины на коже внутренней стороны конечностей, коже груди и живота, на слизистых оболочках;
- кровотечения;

## ❖ общие признаки заболевания:

- похудание;
- слабость;
- повышенная утомляемость;
- лихорадка;

✓ Лихорадка отмечается почти у всех больных.

✓ Назначение антибиотиков и сульфаниламидов обычно неэффективно, применение глюкокортикоидов дает хорошие результаты.



Поражения внутренних органов при СКВ

## ❖ **Течение.** *Выделяют острое, подострое и хроническое течение СКВ.*

- **Острое течение** - характеризуется внезапным и заметным началом (больные помнят когда и как началось заболевание), быстрым развитием полисиндромности (в течение 3-6 месяцев), быстрым вовлечением в процесс почек и ЦНС, выраженной активностью процесса, резистентностью к лечению. Без лечения больные умирают в течение 1-2 лет.
- **Подострое течение:** заболевание начинается с поражения кожи и суставов, другие органы в процесс вовлекаются постепенно. Развернутая картина болезни формируется через 5-6 лет, отличается полисиндромностью. Наиболее часто встречающийся вариант заболевания.
- **Хроническое течение:** заболевание начинается постепенно, незаметно, характерна моносиндромность. Присоединение других органов и систем происходит через 5-10 лет. Хроническое течение СКВ наиболее доброкачественное, с редким развитием люпус-нефрита и поражения ЦНС.

### ***Дополнительные обследования.***

**ОАК** - лейкопения со сдвигом в формуле до промиелоцитов, миелоцитов, лимфопения, гипохромная анемия вследствие активного процесса, стероидной язвы, почечной недостаточности, изредка - гемолитическая анемия, тромбоцитопения в сочетании с синдромом Верльгофа.

**ОАМ**- протеинурия, гематурия, изредка лейкоцитурия.

### **Неспецифические острофазовые показатели:**

- диспротеинемия с повышенным уровнем альфа-2- и гамма-глобулинов;
- появление С-реактивного белка;
- увеличение содержания фибриногена;
- повышение СОЭ.

### **Иммунологические тесты:**

**LE-клетки** (клетки красной волчанки) - зрелые нейтрофилы, фагоцитирующие ядерные белки других клеток крови, распавшихся под действием антинуклеарного фактора. Позитивные результаты дает в 60-80% случаев. Диагностическое значение имеет обнаружение 5 и более LE-клеток на 1000 лейкоцитов.

**Антинуклеарный фактор** - комплекс антинуклеарных антител, циркулирующих в крови (в высоком титре - 1:32 и более).

Антитела к нативной ДНК (нДНК, т.е. к целой молекуле ДНК).

# Степени активности СКВ

Показатели	Степень активности		
	I	II	III
Гемоглобин, г/л	120 и более	100-110	Менее 100
СОЭ, мм/ч	16-20	30-40	45 и более
Фибриноген, г/л	5	5	6 и более
Альбумин, %	48-60	40-45	30-35
Глобулин, %	20-23	24-25	30-35
"О"-глобулины	10-11	11-12	13-17
У - глобулины	20-23	24-25	30-40
LE-клетки	Единичные или отсутствуют	(1-2): 1000 лейкоцитов	5:1000 лейкоцитов
АНФ, титры	1:32	1:64	1:128 и выше
Тип свечения	Гомогенный	Гомогенный и краевой	Краевой
Антитела к нДНК	Низкие	Средние	Высокие

## Диагностика

В диагностике СКВ наибольшей популярностью пользуются критерии Американской ревматологической ассоциации (1982):

- высыпания в скуловой области (известная как "бабочка");
- дискоидные высыпания (имеются в виду эритематозные бляшки с кератозом; атрофические рубчики на старых очагах);
- фотосенсибилизация - высыпания на коже в результате необычной реакции на солнечное облучение;
- язвы в полости рта; характерно, что язвы эти малоболезненны или безболезненны;
- артрит (неэрозивный артрит, т.е. нет деструкции хряща двух и более суставов);
- серозит (т.е. плеврит и/или перикардит);
- поражение почек (критерием является постоянная протеинурия 0,5 г/сут или более);
- неврологические проявления - судороги, не связанные с приемом лекарств, электролитными и метаболическими изменениями
- или психозы (при тех же условиях);
- гематологические нарушения - гемолитическая анемия, лейкопения ( $4 \times 10^9/\text{л}$ ); лимфопения менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , но только при многочисленных исследованиях (6-20), тромбоцитопения (меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ); возможно наличие при СКВ положительной пробы Кумбса (в связи с наличием антиэритроцитарных антител);
- иммунные сдвиги - положительный LE-тест, антитела к ДНК и к нативной ДНК (особенно двухцепочной),
- ложноположительные реакции на сифилис (РИП и РИФ) в течение 6 месяцев;
- антинуклеарные антитела в тесте иммунофлюоресценции, не связанные с лекарствами, способные вызвать СКВ-синдром.

Считается, что при наличии 4 и более признаков диагноз СКВ достоверен.

## Лечение.

Создать для больного охранительный режим.

### **□Исключить:**

- физическую;
- психоэмоциональную нагрузку;
- инсоляцию;
- Переохлаждение;

### **□Категорически запрещается:**

- вакцинация;
- введение сывороток;
- белковых препаратов;
- необходимо снизить до минимума физиотерапевтические мероприятия.

### **□Применяется комплексная патогенетическая терапия, направленная на:**

- 1) подавление иммунного воспаления и иммунокомплексной патологии;
- 2) воздействие на отдельные, резко выраженные синдромы;
- 3) предупреждение побочных действий иммуносупрессивной терапии;
- 4) лечение осложнений, возникающих при проведении иммуносупрессивной терапии;
- 5) удаление из организма циркулирующих иммунных комплексов.

## □ Для подавления иммунного воспаления при СКВ используются:

- глюкокортикостероиды (ГКС);
- цитостатические препараты;  
аминохинолиновые производные;

## □ Выбор препарата, доза, длительность лечения, а также поддерживающее лечение осуществляется с учетом:

- 1) степени активности процесса;
- 2) характера течения (остроты);
- 3) обширности вовлечения в патологический процесс внутренних органов;
- 4) переносимости кортикостероидов и цитостатиков и наличия осложнений иммуносупрессивной терапии;
- 5) наличия противопоказаний;

**ГКС являются средством выбора при лечении СКВ.** Они показаны при II и III степени активности патологического процесса, что всегда бывает при остром и подостром течении СКВ. Больным со II степенью активности назначают 30-50 мг преднизолона в сутки, при III степени - 50-90 мг/сут. Если через 24-48 часов состояние больного не улучшается, то первоначальную дозу увеличивают на 25-30%.

- После достижения клинического эффекта (обычно через 2 месяца, а при наличии нефротического синдрома и признаков поражения почек - через 3-5 месяцев) дозу препарата снижают.

□ **Показания к пульс-терапии** (лечение сверхвысокими дозами преднизолона, или преднизолоном в сочетании с цитостатиком):

- при резком увеличении активности процесса во время терапии кортикостероидами;
- быстро прогрессирующем течении с нефротическим синдромом, менингоэнцефалитом, резистентности к дозам кортикостероидов, с помощью которых ранее достигали эффекта.

**Пульс-терапия приостанавливает образование иммунных комплексов за счет торможения синтеза антител к ДНК.**

При пульс-терапии в течение 3 дней подряд или 3 раза через день вводится в вену 1000 мг метилпреднизолона на 100 мл изотонического раствора хлорида натрия с добавлением 5000 "ЕД гепарина. После пульс-терапии больной получает преднизолон перорально в обычных дозах. Пульс-терапия может быть сочетанной: больному вводят одновременно с преднизолоном однократно 1000 мг циклофосфана, затем дважды ежедневно (или через день) - по 1000 мг преднизолона. В последующем больной получает преднизолон и/или циклофосфан.

**□ При развитии тяжелых осложнений проводят соответствующую терапию:**

- а) антибиотики при вторичной инфекции;
- б) противотуберкулезные препараты при развитии туберкулеза;
- в) препараты инсулина при сахарном диабете;
- г) противогрибковые средства при кандидозе;
- д) противоязвенную терапию при развитии "стероидной" язвы.

**□ При хроническом течении СКВ с преимущественным поражением кожи рекомендуется применять:**

- хингамин 0,25 г/сут (делагила, резохина, хлорохина)
- или плаквенила в течении многих месяцев.
- При активации и генерализации процесса необходимо немедленно перейти на терапию кортикостероидами.

**□ Препаратами второго ряда в лечении СКВ являются цитостатические иммунодепрессанты (ЦИД).**

**□ Показания к назначению ЦИД:**

- 1) недостаточная эффективность ГКС;
- 2) необходимость быстро уменьшить подавляющую дозу преднизолона из-за плохой переносимости и выраженности побочного действия;
- 3) кортикостероидозависимость.

Наиболее часто применяют азатиоприн (имуран) и циклофосфамид в дозе 1-3 мг/кг, т.е. 100-200 мг/сут, в сочетании с 10-30 мг преднизолона. В этой дозе назначают препарат на 4-6 месяцев до стойкого улучшения, а затем начинают переходить на поддерживающую дозу и лечение продолжают в течение 1/2 -3 лет.

В лечении больных СКВ применяется и экстракорпоральная терапия (плазмаферез и гемосорбция) и внутривенное введение мегадоз Ig G. Как плазмаферез, так и гемосорбция проводятся на фоне приема кортикостероидов.

**Плазмаферез** - метод экстракорпоральной терапии, направленный на освобождение организма от продуктов метаболизма, циркулирующих иммунных комплексов путем удаления из цельной крови ее компонентов (плазмы). Плазмаферез применяется у тех больных, у которых обычная терапия ГКС, включая и применение массивных доз метилпреднизолона, неэффективна. Курс лечения состоит из 3-6 процедур.

**Гемосорбция** - экстракорпоральный метод очищения крови в процессе проведения ее через колонку с гранулами активированного угля (неселективная гемосорбция) и через биологические или химические иммуносорбенты (селективная гемосорбция). На курс назначается 3-5 процедур.

**Внутривенное введение Ig G** - обуславливает блокаду Fc-рецепторов клеток, ингибирование синтеза цитокинов. Препарат наиболее эффективен при аутоиммунных цитопениях, тяжелой церебропатии, сопровождающейся комой, судорогами и психозом. В этих случаях метод используется как "последнее средство". Препарат вводят по 0,5 г/кг массы тела в течение 5 дней.

**Критерии восстановления трудоспособности:** активность процесса не выше I степени, компенсация или субкомпенсация функции органов.

**Средние сроки временной нетрудоспособности.** При острых и подострых формах с высокой активностью процесса – до 2-3 месяцев, при хроническом течении при обострении с активностью T—IT степени - 1 -2 месяца.

**Показания к направлению на МСЭК:** острые и подострые формы болезни с поливисцеритом, отсутствие восстановления трудоспособности в течение 4 месяцев. Хронические формы с частыми обострениями, при развитии ХПН, сердечной и дыхательной недостаточности.

**Санаторно-курортное лечение** противопоказано.

**Диспансеризация.** Больные с СКВ должны состоять на учете у ревматолога. Кратность вызовов - 2-4 раза в год.

**Прогноз.** При раннем распознавании и адекватном систематическом лечении удается добиться ремиссии у 90% больных и удлинить продолжительность жизни на многие годы. Однако у 10% больных, особенно с ранним люпус-нефритом, прогноз неблагоприятный.

## Профилактика.

- Для первичной профилактики заболевания следует выделить группу «угрожающих» больных.
  - Необходимо прежде всего обследовать родственников больных.
  - При выявлении даже одного из симптомов необходимо рекомендовать этим лицам такой же охранительный режим, как и больным СКВ.
  - Больные с изолированным кожным поражением (дискоидная волчанка) для предотвращения генерализации процесса не должны получать ультрафиолетовое облучение, лечение препаратами золота, курортное лечение и т.д.
- Профилактика обострений заболевания осуществляется с помощью своевременной, адекватной, рациональной комплексной терапии.

## **Больные должны соблюдать следующие инструкции:**

- 1) своевременно обращаться к врачу при изменении самочувствия, регулярно проходить диспансерное обследование;
  - 2) принимать гормональные препараты в строго назначенной дозе;
  - 3) соблюдать распорядок дня, включающий 1 -2-часовой сон днем и диету с ограничением поваренной соли и углеводов, богатую белками и витаминами;
  - 4) не загорать и не переохлаждаться;
  - 5) избегать различных оперативных вмешательств, прививок, вакцин и введения сывороток (кроме жизненно необходимых);
  - 6) осторожное закаливание (утренняя гимнастика, обтирание теплой водой, длительные прогулки на свежем воздухе и др.);
  - 7) при обострении очаговой или интеркуррентной инфекции соблюдать постельный режим, принимать лечение;
  - 8) при поражении кожи для защиты от солнечных лучей принимать фотозащитные мази, при покраснении лица смазывать кожу ГКС-мазями.
- В период гормонального лечения и приема цитостатиков все больные должны находиться под постоянным наблюдением ревматолога.