

**ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
(ДЗСТ)**

Определение

заболевания, характеризующиеся
аутоиммунным системным
воспалительным повреждением
соединительной ткани и ее производных,
проявляющееся множественным
прогрессирующим поражением
органов и тканей

Общие критерии ДЗСТ

- Общность патогенеза (иммунные и аутоиммунные механизмы развития)
- Общность патоморфологии (поражение соединительной ткани, фибриновый некроз, васкулиты, лимфоидные и плазмоцитарные инфильтраты)
- Общность клиники (полициклическое прогрессирующее течение, системность поражений — суставов, сердца, почек, кожи, серозных оболочек)
- Положительный эффект от терапии ГК, цитостатиками, НПВС, эфферентной терапии
- Отсутствие моноэтиологического фактора

Классификация ДЗСТ

- Системная красная волчанка (СКВ)
 - Идиопатическая
 - Лекарственный волчаночный синдром (прокаинамид, гидралазин, изониазид, метилдопа)
- Системная склеродермия (ССД)
 - Идиопатическая
 - Индуцированная (химическая или лекарственная)
- Дерматомиозит (полимиозит)
 - Идиопатический
 - Паранеопластический
- Синдром Шегрена («сухой» синдром)
 - Первичный (болезнь Шегрена)
 - Вторичный (в сочетании с другими ревматическими заболеваниями)
- Перекрестный синдром (синдром Шарпа) – смешанное заболевание соединительной ткани
- Антифосфолипидный синдром

**СИСТЕМНАЯ
КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА
(СКВ)**

*«Мне страшно: волк терзает
меня изнутри»*

*«Молитвы вознесены. Я устала
болеть»*

Из письма Флэннери О'Коннор

Определение

заболевание, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящих к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение органов и систем

Эпидемиология

- В популяции 4-250 случаев на 100.000 населения в год
- Ежегодная заболеваемость 50-70 новых случаев на 1 млн. населения
- Женщины от 15 до 45 лет
- «Пик» заболеваемости приходится на 15-25 лет (детородный возраст)
- Соотношение мужчин и женщин 1:10
- Отмечается увеличение частоты СКВ среди лиц черной расы, китайцев и людей испанского происхождения

Этиология

- Вирусная теория - пусковая роль РНК-содержащих ретровирусов
 - присутствие у больных СКВ вирусоподобных включений в эндотелии, биоптате почек и кожи, лимфоцитах
 - выделение из крови у родственников и мед. персонала АТ к ретровирусам
- Генетические факторы
HLA - A1, B8, DR2, DR3 - ↑ риск СКВ
- Гормональные факторы
Эстрогены

Провоцирующие факторы

- Аллергические реакции на лекарства
- Вакцины
- Сыворотки
- Фотосенсибилизация
- Беременность, роды
- Аборты
- Бактериальная и вирусная инфекция

Патогенез (аутоиммунное заболевание)



Роль иммунных комплексов

Отложившиеся в тканях иммунные комплексы вызывают воспалительную реакцию (активируют комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождение кининов, простагландинов и других повреждающих веществ)

Клиника СКВ

Поражение кожи

- Кожные изменения присутствуют у 85-90% больных
- У 20-25% кожный синдром бывает начальным признаком заболевания
- эритематозные пятна плоские или возвышающиеся над кожей, отечные на лице, шее, груди (не затрагивает носогубные складки). Не оставляют рубцов после заживления. Патогномонична «бабочка».
- Дискоидные высыпания – эритематозные приподнятые папулы или бляшки с гиперкератозом в центре и переходом в атрофические рубцы
- Капилляриты – отечные пятна с телеангиэктазиями, атрофией кожи на подушечках пальцев, ладонях, подошвах
- Трофические нарушения – сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей







Поражение слизистых



Безболезненные изъязвления в полости рта и носоглотке,
эритематозные пятна

Поражение суставов

- Артралгии у 100% больных
- Артрит чаще ПМФ, ПФ, запястно-пястных и коленных суставов (полиартрит)
- Процесс обычно симметричный, утренняя скованность
- Тендиниты и тендовагиниты вызывают преходящие сгибательные контрактуры пальцев кистей
- Рентгенологически:
 - эрозии редко (1-5%),
 - асептические некрозы костей (до 25%)
- Формирование ревматоидно-подобной кисти (за счет изменений в периартикулярных тканях – сухожилиях, связках, мышцах)

Поражение суставов



Ульнарная девиация кисти
Деформация пальцев по типу «шеи лебедя»

Поражение легких

- Плеврит (фибринозный или экссудативный) жалобы на боли в грудной клетке, сухой кашель, одышку
- Люпус-пневмонит (диффузное интерстициальное поражение и дисковидные ателектазы в базальных отделах легких)
- Легочная гипертензия
- ТЭЛА
- Присоединение инфекции

Поражение сердца и сосудов

- Перикардит фибринозный или экссудативный (48%)
- Миокардит (до 78%)
- Эндокардит с формированием митральных и аортальных пороков сердца (50%)
- Инфаркт миокарда вследствие окклюзии коронарных сосудов
- Тромбозы магистральных сосудов конечностей
- Тромбофлебиты

Перикардит



Поражение ЦНС

- Отмечается практически у всех больных
- Причины - выработка аутоантител к клеткам нервной ткани и их медиаторам, васкулиты, тромбозы при развитии АФС
- Головные боли, судороги
- Инсульты
- Полинейропатии
- Психозы, тяжелая депрессия
- Асептический менингит
- Острый поперечный миелит вследствие ишемического некроза и демиелинизации волокон спинного мозга

Поражение ЖКТ

- Пищевод – дилатация, эрозии слизистой
- Желудок и 12пк – эрозии слизистой
- Поражение сосудов брыжейки (интенсивный болевой с/др, ригидность мышц)
- Печень – гепатит волчаночный (гепатомегалия, желтуха, увеличение АлТ, АсТ)

Поражение почек (>90%) люпус-нефрит

- Гистологические изменения, свойственные гломерулонефриту
- Изменения, специфичные для СКВ:
 - *фибриноидный некроз капиллярных петель* -
 - гяалиновые тромбы* -
 - гематоксилиновые тельца (набухшие ядра погибших клеток с лизированным хроматином)* -
 - «проволочные петли» (утолщенные, пропитанные плазменными белками базальные мембраны гломерулярных капилляров)*
- Патогномоничным признаком являются внутриэндотелиальные вирусоподобные включения в капиллярах клубочка

Поражение почек

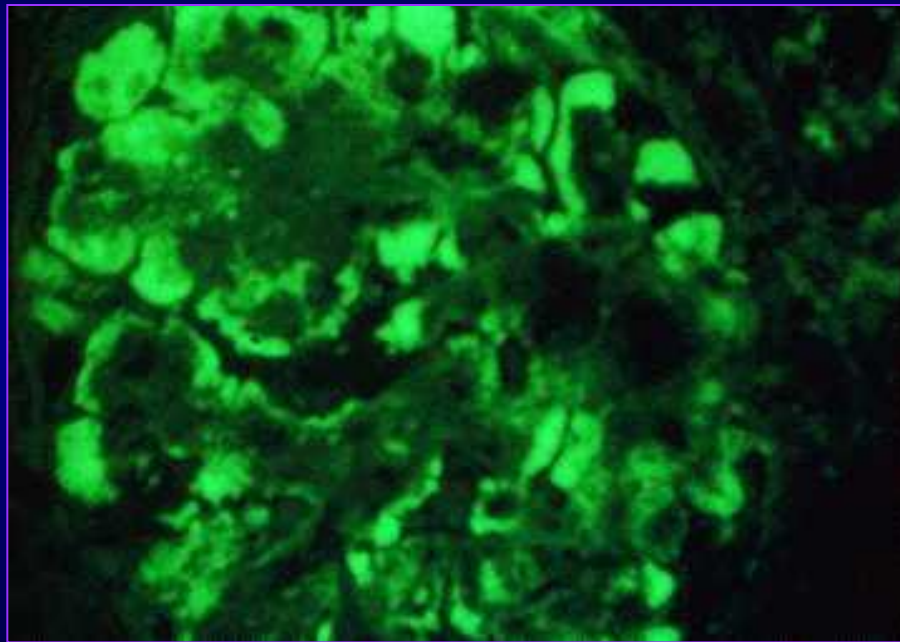
- Изменения в анализе мочи встречается примерно у 50% пациентов в момент диагностики СКВ и в дальнейшем развиваются более, чем в 75% случаев
- Протеинурия 0,5 г/сут и более (80%)
- Гематурия и/или цилиндрурия (40%)
- Увеличение креатинина
- Снижение клубочковой фильтрации
- В терминальной стадии – ХПН, АГ, анасарка

Классификация люпус-нефрита (ВОЗ, 1982)

- Отсутствие изменений в биоптате (I тип)
- Мезангиальный нефрит (тип II)
- Очаговый пролиферативный гломерулонефрит (тип III)
- Диффузный пролиферативный гломерулонефрит (тип IV)
- Мембранозный гломерулонефрит (тип V)

Диффузный пролиферативный люпус-нефрит (тип IV)

Наиболее частая и наиболее тяжелая форма люпус-нефрита
Генерализованная пролиферация мезангиальных и
эндотелиальных клеток



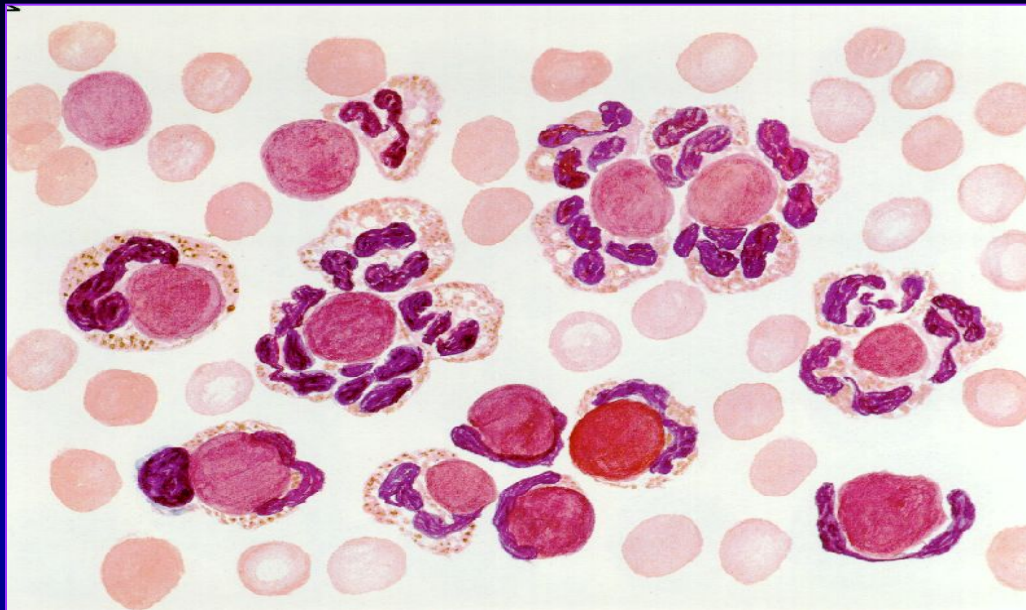
Иммуно-флюоресцентная микроскопия

Массивные отложения Ig и компонента в мезангии и
капиллярных петлях клубочков

Лабораторная диагностика

- ОАК – панцитопения, ↑СОЭ
- ОАМ – протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия
- LE - клетки (50-80% случаев)
- Антинуклеарные антитела (АНА) (95% случаев)
- АТ к нативной (двуспиральной) ДНК (50% случаев)
- Гипергаммаглобулинемия
- Антитела к фосфолипидам - ↑ риск тромбозов

LE - клетки



Зрелые нейтрофилы, цитоплазма которых практически целиком
заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита

Собственное ядро смещено к периферии

Диагностически значимо не менее 5 LE-клеток на 1000 лейкоцитов

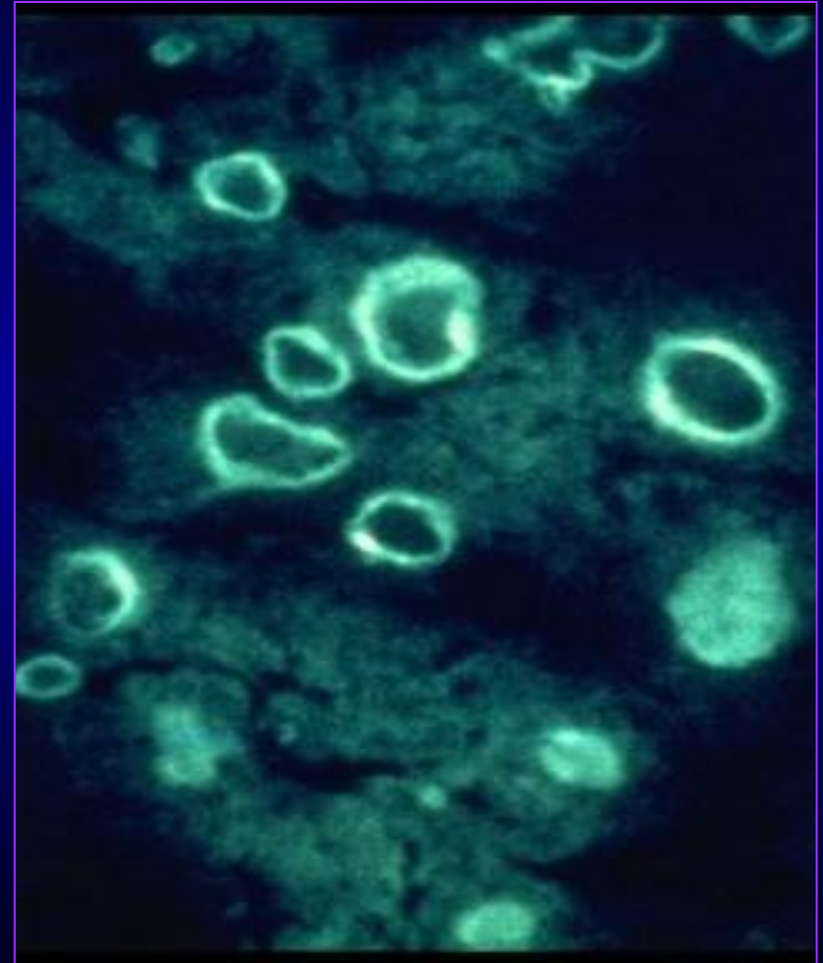
Феномен «розетки» - свободно лежащие разрушенные ядра
лейкоцитов (гематоксилиновые, волчаночные тельца),
иногда окруженные лейкоцитами

Антинуклеарные антитела (АНА)

- СКВ в 95% повышен титр
- Выявляется при воспалительных, инфекционных и опухолевых заболеваниях
- Здоровые: 5%-15%
- Не специфичен для СКВ
- АНА – это Ig G, направленный против ядер клеток

Метод не прямой
иммунофлюоресценции

(«ободок» свечения Ig G на ядрах
клеток)



Критерии диагностики СКВ

(Американская ревматологическая ассоциация, 1982)

1. Высыпания на скулах и щеках (эритема)
2. Дискоидные высыпания на коже
3. Фотосенсибилизация (кожные высыпания в результате повышенной реакции на солнечный свет)
4. Изъязвления в полости рта (безболезненные)
5. Артрит (неэрозивный 2 и более периферических суставов)
6. Серозит (плеврит или перикардит)
7. Поражение почек (стойкая протеинурия более 0,5 г/сут или цилиндрурия)

Критерии диагностики СКВ

8. Неврологические нарушения (судороги или психоз)

9. Гематологические нарушения (не менее 2 исследований)

- Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом или
- Лейкопения (<4000 клеток в 1 мкл) или
- Лимфопения (<1500 клеток в 1 мкл) или
- Тромбоцитопения (<100.000 клеток в 1 мкл)

10. Иммунологические нарушения

- (+) LE-тест или
- ↑ титра АТ к нативной ДНК или
- Ложно(+) реакции на сифилис в течение не менее 6 месяцев

11. Антинуклеарные антитела (АНА) ↑ титра

Критерии диагностики СКВ

Для постановки диагноза СКВ необходимо
4 или более критериев из 11

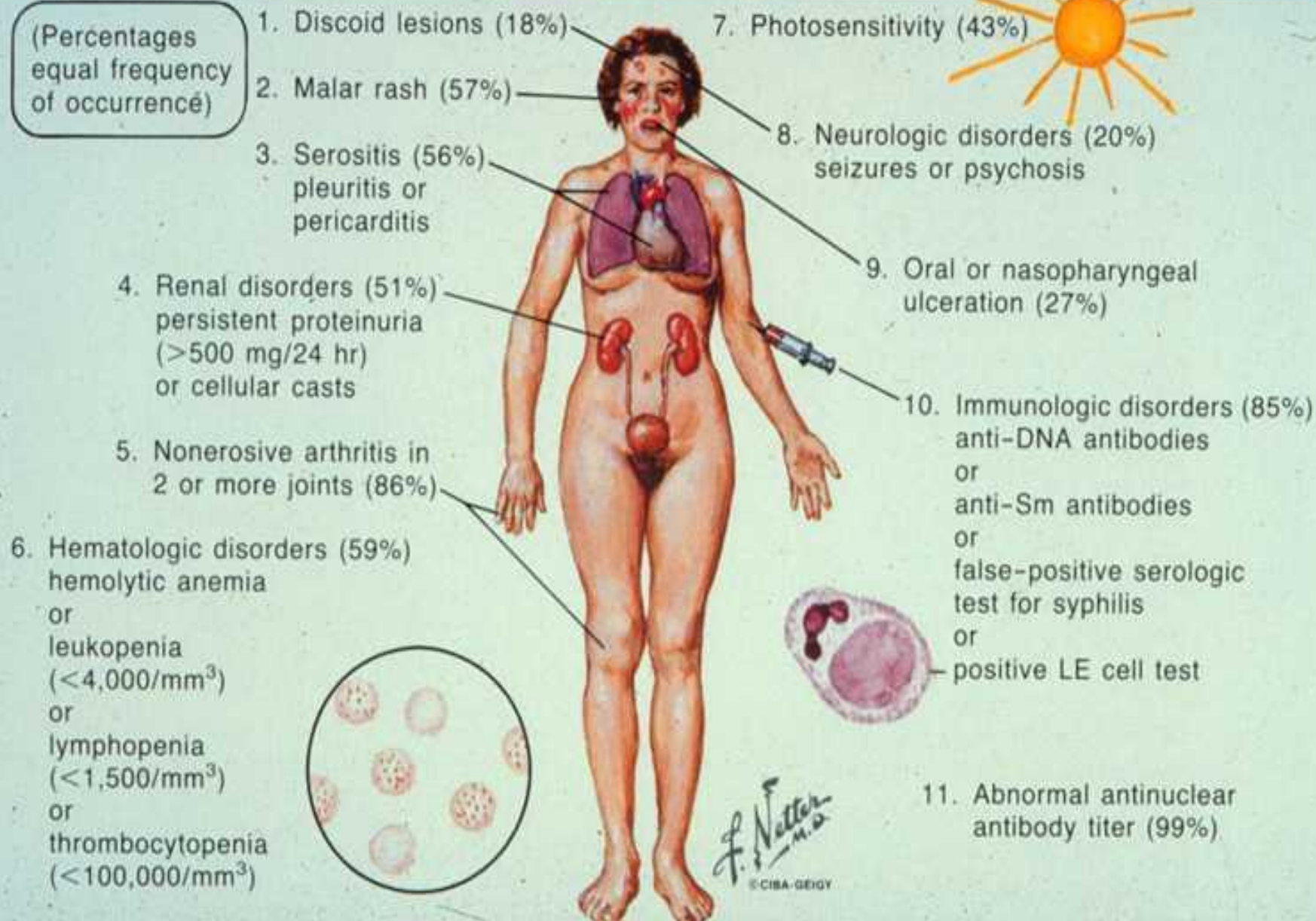
Чувствительность и специфичность критериев
ARA достигает 96%

Однако, они недостаточно чувствительны на ранних
стадиях заболевания или при течении СКВ с *min*
активностью

Major Diagnostic Criteria of Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*

At least 4 of 11 should be present for definitive diagnosis

(Percentages equal frequency of occurrence)



Классификация СКВ

(Насонова В.А., 1982)

Варианты

течения:

острое (внезапное начало с полисиндромности)

подострое (постепенная генерализация)

хроническое
(малосиндромность в течение многих лет)

Степени

активности:

III - высокая ($t \geq 38$, $Hb < 100$, $CO_2 \geq 45$)

II - умеренная ($t < 38$, Hb 100-110, CO_2 30-40)

I - минимальная (t норма, $Hb \geq 120$, CO_2 16-20)

Причины смерти при СКВ

- Инфекции (пневмонии, сепсис) на фоне иммуносупрессивной терапии
- Волчаночный нефрит, почечная недостаточность и ее осложнения
- Поражение сердечно-сосудистой системы (люпус-миокардит с СН)
- Поражение ЦНС

Лечение СКВ

Клинические рекомендации

- Исключение пребывания на солнце, использование солнцезащитных кремов
- Активная профилактика и лечение интеркуррентных инфекций
- Диета с низким содержанием жира и высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, кальция и витамина D
- Соблюдение эффективной контрацепции в период обострения болезни и при лечении цитотоксическими средствами

Лечение

- Глюкокортикостероиды
- Цитостатические иммунодепрессанты
- Аминохинолиновые
- НПВП
- Экстракорпоральная терапия (плазмаферез)

Глюкокортикоиды

- Преднизолон
- Метилпреднизолон
- Обязательно в сочетании с препаратами кальция и витамином D
- Доза разделяется на 1-2 приема в первой половине дня

При низкой активности заболевания <10 мг/сут

При умеренной <40 мг/сут

При высокой ≥ 1 мг/кг/сут в течение 4-12 недель

При достижении эффекта снижение дозы постепенное по 1,25 мг (1/4 таб) в неделю под тщательным клинико-лабораторным контролем

Поддерживающая доза 5-10 мг/сут постоянно

Показания пульс-терапии

Метод в/в введения сверхвысоких доз

- Волчаночный нефрит тяжелого течения
- Тяжелое поражение ЦНС (энцефаломиелит)
- Тромбоцитопения (<30.000 клеток в мм²)
- Аутоимунная гемолитическая анемия
- Острый люпус-пульмонит
- Полисерозит
- Генерализованный васкулит

Метилпреднизолон (солу-медрол) в/в капельно в течение
30-60 минут в дозе 1 г/сут 3-5 дней подряд)
и/или

Циклофосфамид 1000 мг в/в капельно №1

Побочные эффекты ГК

- Гастропатии (гастрит, эрозии, язвы)
- Остеопороз
- Артериальная гипертензия
- Кушингоидный синдром (отложение жира на лице, груди, животе, багрово-фиолетовые стрии на бедрах, внизу живота, в подмышечных впадинах)
- Задержка натрия и воды
- Гипергликемия (стероидный сахарный диабет)
- Обострение хронических инфекций (туберкулеза)
- Нарушение менструального цикла
- Надпочечниковая недостаточность (при многолетнем приеме)

Цитостатические иммунодепрессанты

- При быстром прогрессировании заболевания
- Недостаточный эффект предшествующей терапии
- Циклофосфамид (циклофосфан, эндоксан)
50-100 мг/сут ежедневно или 1,0 в/в кап 1 р/месяц
- Азатиоприн 50-100 мг/сут

АМИНОХИНОЛИНОВЫЕ

- При поражении кожи и суставов
- + нормализуют уровень липидов и мягкий антикоагулянтный эффект
- Плаквенил 200-400 мг/сут, делагил 250-500 мг/сут

Побочные эффекты БП

- Панцитопения
- Гепатотоксический эффект
- Подавление функции половых клеток
- Алопеция
- Развитие инфекционных осложнений
- Тератогенность
- Канцерогенность

Мониторинг при назначении БП

- Гематологический (ОАК – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты)
- Гепатологический (АлТ, АсТ, билирубин, УЗИ печени)
- Оценка функции почек (проба Реберга, уд.вес, мочевой осадок, креатинин, мочевины)

НПВП

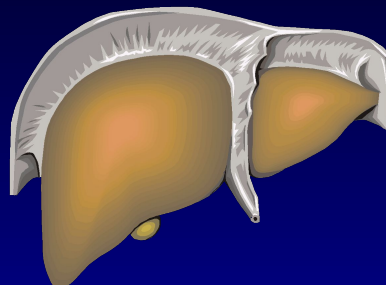
- При стойких артритах и умеренно выраженных серозитах
- «Стандартные» НПВП: диклофенак 50 мг 3 р/сут или ибупрофен 400 - 600 мг 3-4 р/сут после приема пищи 3-4 недели, затем диклофенак 25 мг 3 р/сут или ибупрофен 400 мг 3-4 р/сут или
- ЦОГ-2 ингибиторы (при наличии факторов риска осложнений со стороны ЖКТ): мелоксикам (мовалис) 15 мг 1 р/сут или нимесулид (найз) 100 мг 2 р/сут или целекоксиб (целебрекс) 100-200 мг 2 р/сут

Побочные эффекты НПВП



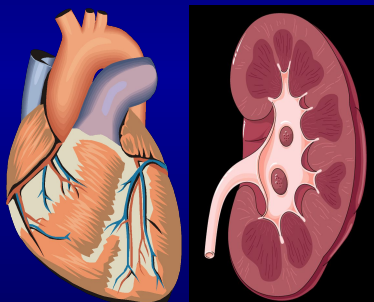
Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток

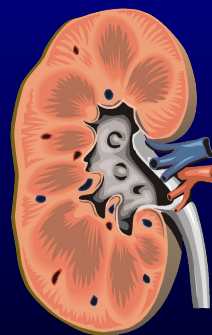


ССС

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит

Плазмаферез

- При неэффективности стандартных программ пульс-терапии и/или наличии прогностически неблагоприятных факторов
- Плазмаферез 2–3 раза в неделю 4–5 процедур в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 30-50 мл/кг с замещением ее равным объемом 4,5–5% альбумина)
- Оптимально сочетание плазмафереза с пульс-терапией

Вспомогательные препараты

- Улучшающие мозговое кровообращение и метаболизм клеток головного мозга (винпоцетин, пентоксифиллин, церебролизин, пирацетам и др.)
- Антиагреганты
- Противосудорожные средства
- Транквилизаторы

Прогноз

- Эра до внедрения ГК
10-летняя выживаемость <16%
- Терапия ГК
10-летняя выживаемость 68%
- ГК + цитостатики
10-летняя выживаемость 84%
- ГК + цитостатики + пульс-терапия + ЭКМ
10-летняя выживаемость 93%