

Системная красная волчанка у детей

Системная красная волчанка

Системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование аутоантител к широкому спектру антигенов клеток и развитие иммунного воспаления в тканях многих органов

МКБ-Х: М32.0

Этиологические факторы

Генетическая предрасположенность

Иммунные (ГКГ, дефицит компонента, нарушение клиренса иммунных комплексов, цитокины)

Метаболизм (З450, N ацетилтрансфераза, глутатион S трансфераза, связь с HLA A1, B8, DR 2, DR3)

Гормональные факторы (у женщин чаще, чем у мужчин: 20:1)

Возраст начала менструации

Особенности менструального цикла

Уровень пролактина

Прием гормональных препаратов

Инфекционные

Герпес-вирусы (Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, опоясывающий лишай)

Ретровирусы (экзогенные или эндогенные)

Особенности питания

Антиоксиданты

Жирные кислоты

Пищевой жир

Факторы внешней среды

Угольная пыль

Растворители

Экзогенные эндокринные медиаторы

УФО стимулирует синтез ядерных АТ

Патогенез

При СКВ вырабатываются антитела к ДНК и внутриклеточным нуклеопротеиновым комплексам. Характерны дефекты клеточного иммунитета: дефицит Т-супрессоров и гиперпродукция Тх2-цитокинов (ИЛ-4, -6, -10). Последние являются аутокринными факторами активации В-лимфоцитов.

На ранней стадии заболевания преобладает поликлональная (В-клеточная) активация иммунитета с синтезом антинуклеарных АТ, АТ к ДНК, микросомам, лизосомам, митохондриям

В дальнейшем преобладает антиген-специфическая (Т-клеточная) активация иммунитета

В основе лежат врожденные или индуцированные дефекты программированной гибели клеток (апоптоза)

Механизмы повреждения внутренних органов связаны в первую очередь с гуморальными (синтез антиядерных антител) реакциями: Иммунные комплексы откладываются в субэндотелии, вызывают активацию комплемента, миграцию нейтрофилов и воспалительный процесс

Взаимодействие генетических и триггерных факторов в этиологии СКВ (по GC Cooper et al., 1998 в модификации)

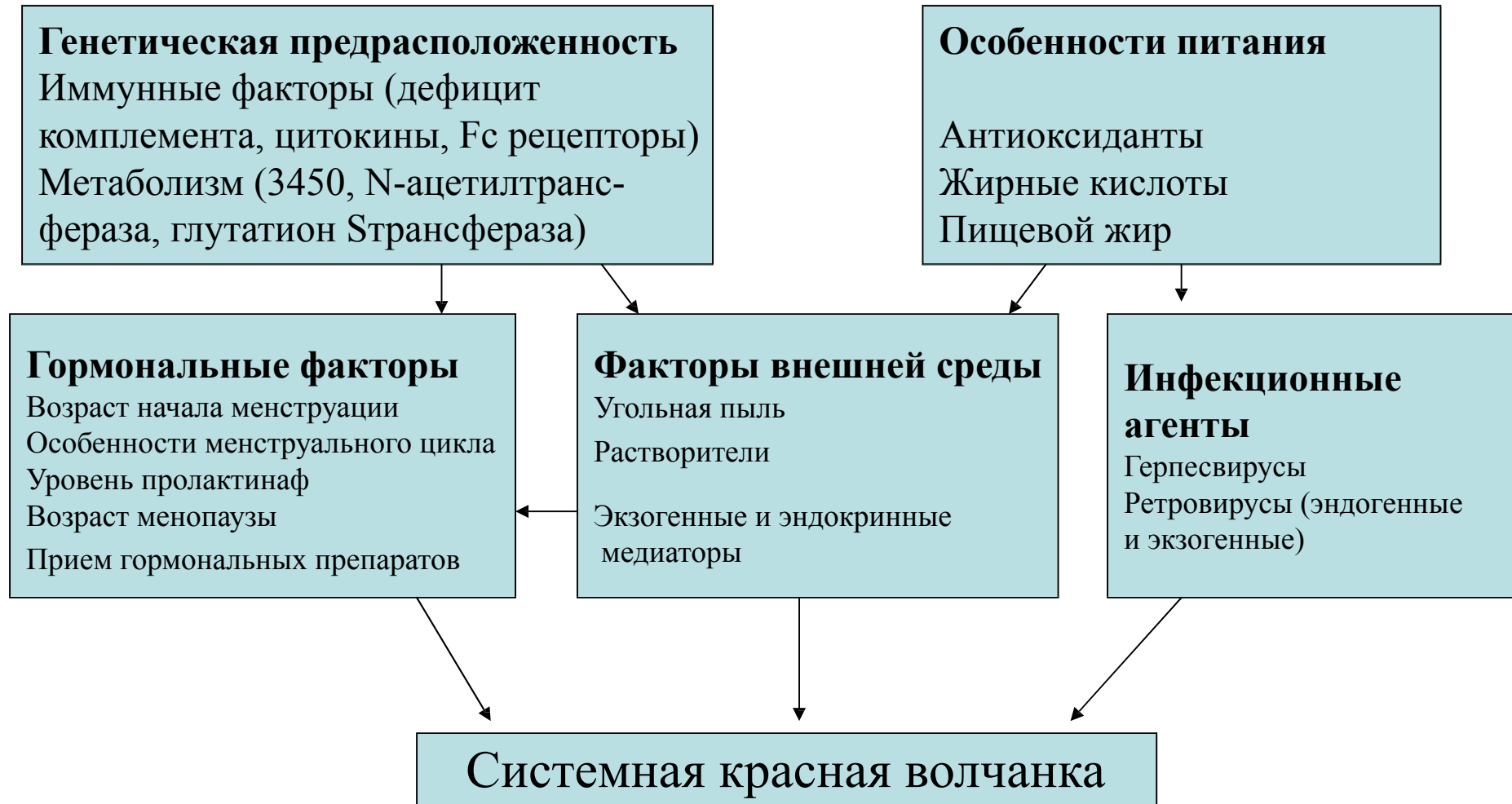
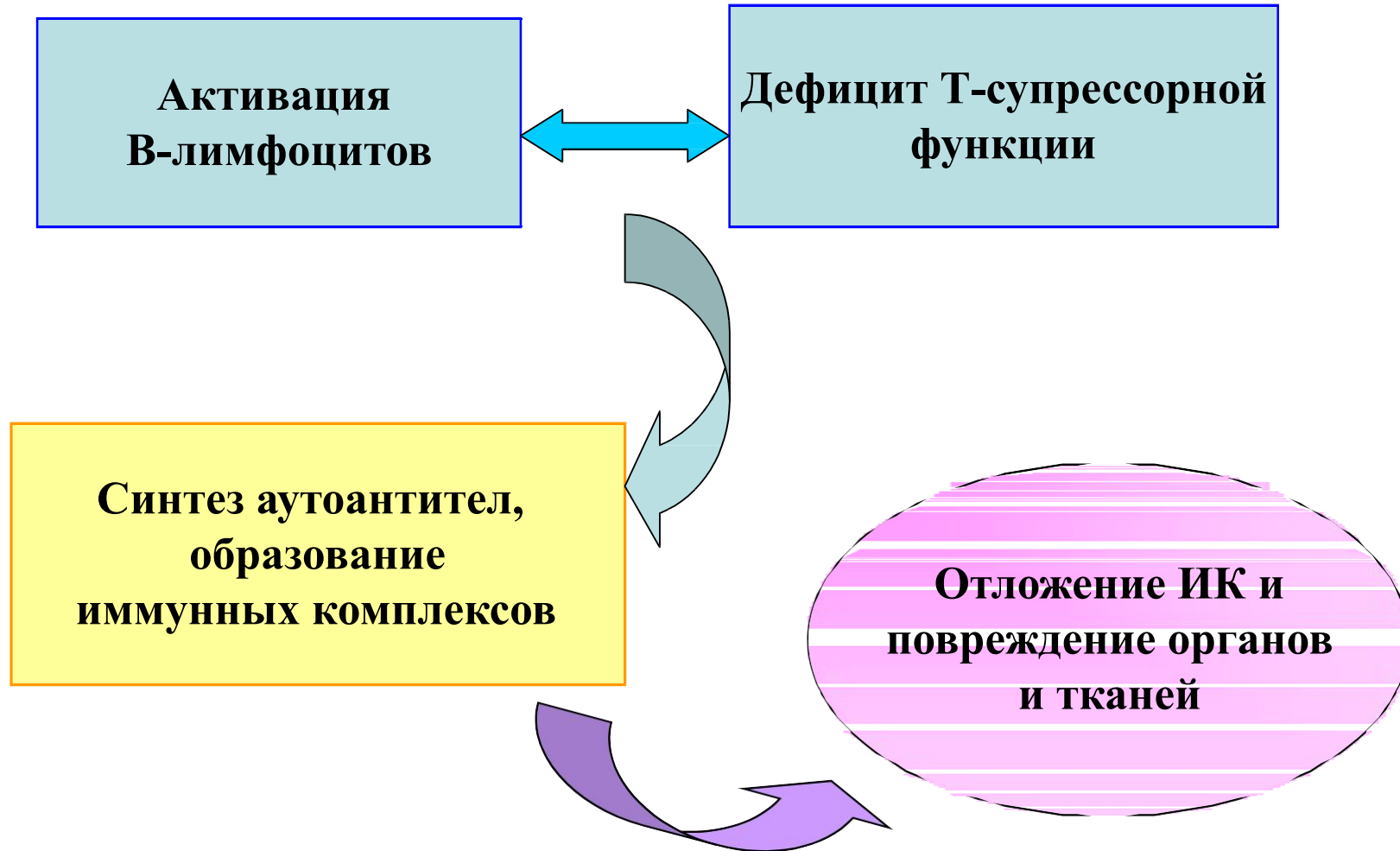


Схема патогенеза



Классификация

Вариант течения	Активность	Клинико-морфологическая характеристика
Острый	Высокая (III степени)	Поражение: Кожи (экссудативная эритема, капиллярит, пурпура)
Подострый	Умеренная (II степени)	Суставов (артралгии, артрит)
Первично-Хронический	Минимальная (I степени)	Серозных оболочек
		Сердца (миокардит, эндокардит, недостаточность клапанов)
		Легких (пневмонит, пневмосклероз)
		Почек (люпус-нефрит)
		Нервной системы (менингоэнцефалополирадикулоневрит, энцефалит)

Клинические симптомы СКВ

Общие симптомы

Нарастающая слабость, недомогание, потеря аппетита, прогрессирующая дистрофия, гнездное или тотальное выпадение волос, интермиттирующая лихорадка

Кожные симптомы

28 вариантов «волчаночной бабочки», типичные симптомы: эритема, гиперкератоз, атрофия, дискоидные очаги с гиперемией, инфильтрацией. Локализация: лицо, щеки, ушные раковины, шея (область «декольте»)

Хейлит

Фотосенсибилизация

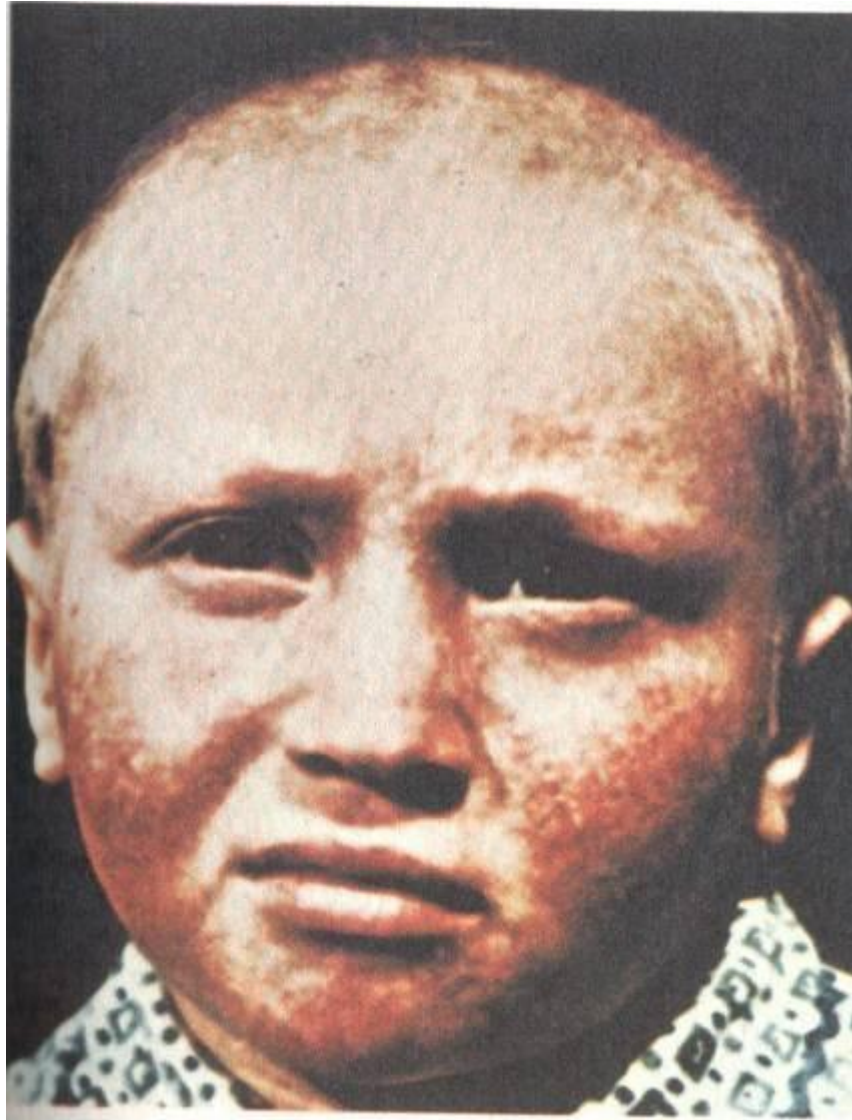
Трофические нарушения: сухость, выпадение волос, деформация и ломкость ногтей.

Телеангиэктазии, капилляриты

Поражение слизистых – энантема, стоматит, гингивит, конъюнктивит, эписклерит, кератит, ретинит



**Четко
очерченная
эритема на щеках
(эритема-
бабочка) и
кровоточивость
слизистых носа и
рта**

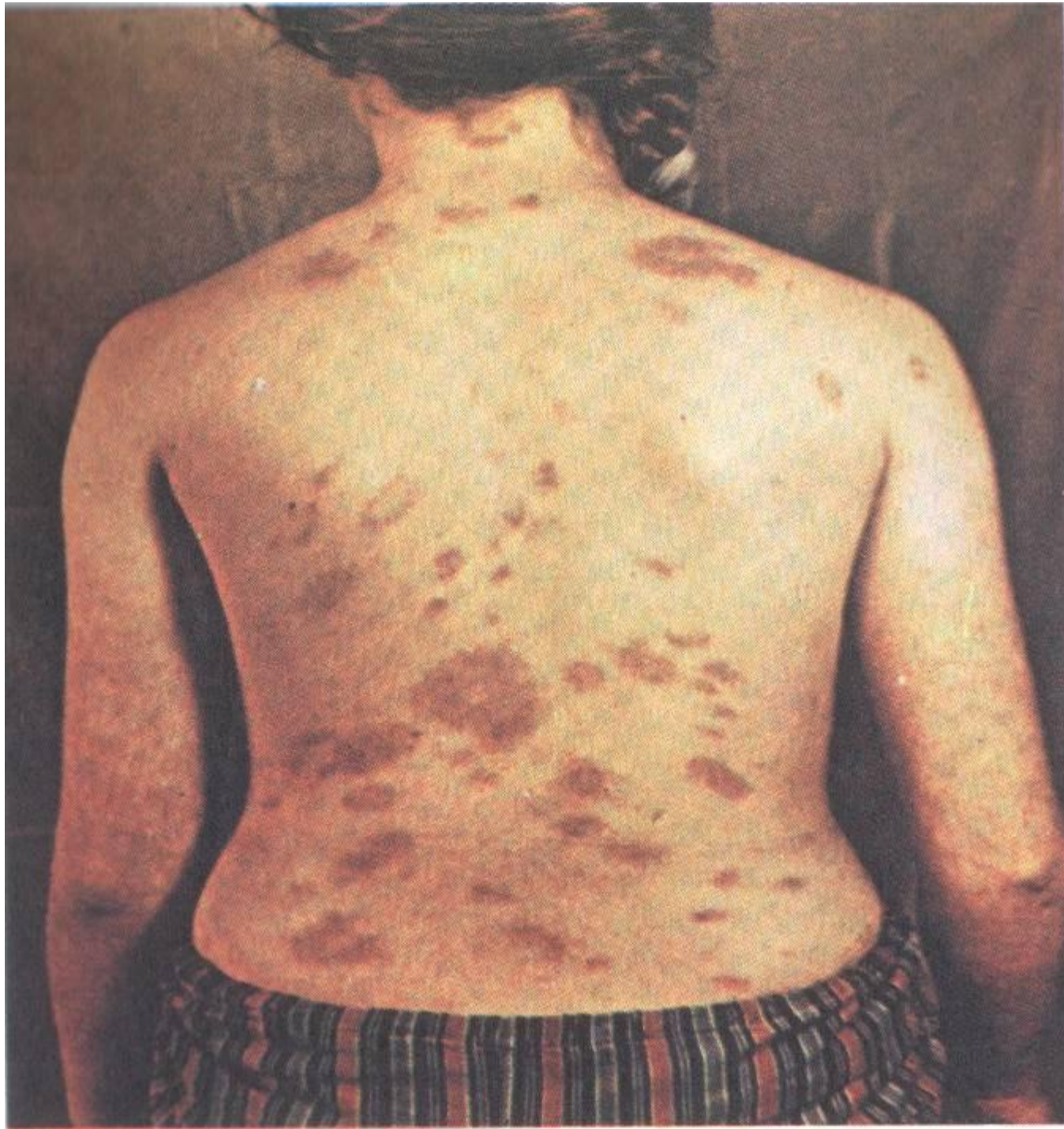




**Эритема-бабочка
и залысины на
лбу у больной
страдающей
аутоиммунной
тромбоцито-
пенией**



**Геморрагическая
сыпь на ногах
17-летней
девушки.
Количество
тромбоцитов в
норме**





**Пятнистая сыпь с
геморрагическим
компонентом**





**Пятнистая сыпь с
геморрагическим
компонентом**



Поражение суставов и мышц

Артриты или артралгии у 95%:

Симметричное поражение коленных, лучезапястных и межфаланговых, возможна миграция поражения, неэрозивные изменения в суставах

Возможен асептический некроз головки бедренной кости вследствие поражения сосудов

Миалгии, реже слабость, преимущественно в симметричных проксимальных мышцах конечностей

Поражение сердца

Перикардит сухой, выпотной (в 25-40%). На ЭКГ, ФКГ – снижение вольтажа, Т (-), высокочастотный шум.

Миокардит (реже)– обычно при высокой степени активности. Данные ЭКГ, ФКГ неспецифичны.

Эндокардит Либмана-Сакса (атипичный бородавчатый). Формирование пороков не характерно.

Поражение коронарных артерий у детей редко

Поражение легких

Волчаночный пневмонит (классический васкулит),

Плеврит чаще сухой

Легочная гипертензия

Поражение почек

Волчаночный нефрит. Варианты: с нефротическим, без нефротического синдрома, латентный. Присоединение люпус-нефрита является неблагоприятным прогностическим признаком

Поражение нервной системы

Разнообразная симптоматика. Возможны нарушения когнитивных функций, снижение интеллекта, эмоциональная лабильность, раздражительность, депрессия, головные боли

При высокой активности – психозы, менингоэнцефалиты, полиневриты

Поражение печени

Паренхиматозный гепатит, жировая дистрофия, цирроз

Поражение ЖКТ

Тошнота, рвота, дисфагия, боль в животе, диарея

Нередко поражение слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с образованием язв и эрозий

Умеренная гепатомегалия

Тромбоз мезентериальных сосудов

Антифосфолипидный синдром (АФС)

- Своеобразный симптомокомплекс, включающий: венозные и /или артериальные тромбозы, синдром потери плода и часто умеренную тромбоцитопению.
- Проявления АФС наблюдаются у 35-40% детей с СКВ
- Наиболее тяжелым является «катастрофический» вариант АФС («острая диссеминированная коагулопатия / васкулопатия»), характеризующийся острым мультиорганным тромбозом (развивается от нескольких часов до 7 дней) и приводящим к полиорганной недостаточности

Варианты течения

Острое – внезапное начало, быстрая генерализация с формированием полисиндромной клиники, включающей поражение почек, ЦНС, неблагоприятный исход при отсутствии лечения

Подострое (чаще всего) – постепенное начало, более поздняя генерализация, волнообразность с возможным развитием ремиссий и более благоприятный прогноз

Первично-хроническое – нередко моносиндромное начало, поздняя и клинически маломанифестная генерализация и относительно благоприятный прогноз

Активность заболевания

- 1 -я степень.** Общее состояние обычно не нарушена, неяркие проявления кожного и/или суставно- мышечного синдромов, поражение в/о выявляют при инструментальном исследовании, лабораторные показатели изменены мало.
- 2 -я степень.** Субфебрилитет, полиартралгии, серозиты, нефрит без нефротического синдрома, поражение ЦНС минимальны. СОЭ 25-45, умеренно повышены антинуклеарный фактор (АНФ), ЦИК
- 3 -я степень.** Тяжелое состояние, фебрильная лихорадка, яркое поражение многих в/о, значительные лабораторные изменения

Диагностические критерии СКВ

Американская ревматологическая ассоциация, 1997

Сыпь на скулах – фиксированная эритема (плоская или приподнятая) с тенденцией к распространению в носогубной зоне

Дискоидная сыпь – эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками, на старых очагах могут быть атрофические рубцы

Фотосенсибилизация – кожная сыпь в результате необычной реакции на солнечный свет

Язвы ротовой полости – обычно безболезненные

Артрит – неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом

Серозит – плеврит – плевральные боли или шум трения плевры или наличие плеврального выпота; перикардит – шум трения перикарда или наличие перикардального выпота или подтвержденный при эхоКГ

Поражение почек – стойкая протеинурия более 0,5 г/сут, цилиндрурия (эритроцитарная, гемоглобиновая, гранулярная канальцевая или смешанная)

Поражение ЦНС – судороги или психоз при отсутствии других причин

Гематологические нарушения – гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения, зарегистрированная 2 или более раз, тромбоцитопения, ускорение СОЭ до 60-09 мм/ч

Иммунологические нарушения – антитела к ДНК, антитела См, антитела к фосфолипидам, ложноположительная реакция Вассермана, повышение титра антиядерных антител.

Антинуклеарные антитела (АНАТ) – повышение титра АНАТ, LE-клетки

При наличии у больного 4 и более из 11 критериев в любом сочетании диагноз СКВ достоверен !!!

Дополнительные методы исследования

Общий анализ крови :

- Увеличение СОЭ – наблюдается часто, но плохо коррелирует с активностью заболевания
- Лейкопения – коррелирует с активностью
- Гипохромная анемия – при хроническом воспалении, скрытом желудочном кровотечении, приеме некоторых ЛС
- Тромбоцитопения – обычно у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС), редко связана с синтезом антител к тромбоцитам

Общий анализ мочи:

- протеинурия, гематурия, лейкоцитурия – выраженность зависит от клинико-морфологического варианта люпус-нефрита

Дополнительные методы исследования

Антинуклеарный фактор – у 95 % больных

Антитела к двуспиральной ДНК – у 20-70 % больных, повышение их уровня коррелирует с развитием волчаночного нефрита

Антитела к РНК-содержащим молекулам (сплайсосомам): антитела Sm, антитела к малому ядерному рибонуклеопротеину и т.д.

Антитела к фосфолипидам характерны для АФС

LE-клетки, ЦИКи обнаруживаются у многих больных, но их клиническое значение невелико

Снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов – наблюдается у больных с люпус-нефритом и коррелирует с активностью процесса.

Биопсия почек – для определения морфологического варианта ГН и выявления больных с активным волчаночным нефритом, нуждающихся в агрессивной цитотоксической терапии.

Дифференциальный диагноз

Другие ревматические заболевания (синдром Шегрена, первичный АФС, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лекарственная волчанка, ЮРА, острая ревматическая лихорадка, ювенильный дерматомиозит, болезнь Шенлейна-Геноха)

Инфекционные заболевания (боррелиоз, туберкулез, иерсиниоз, вторичный сифилис, инфекционный мононуклеоз, ВИЧ, гепатиты В,С с внепеченочными проявлениями)

Лимфопролиферативные опухоли

Паранеопластические синдромы

Саркоидоз

Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит с системными проявлениями, болезнь Крона)

Инфекционный эндокардит

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Цели

- Подавление активности процесса
- Сохранение и восстановление функциональных возможностей пораженных органов и систем
- Индукция клинико-лабораторной ремиссии
- Профилактика рецидивов

Лечение комплексное, постоянное, многолетнее

Исключить психоэмоциональную нагрузку, уменьшить пребывание на солнце, потреблять пищу с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, калия, кальция и вит.Д. (в рамках диеты №5)

Избегать инсоляции

Используемые препараты

- ✓ **Глюкокортикостероиды** (препараты первого ряда в лечении СКВ)
- ✓ **Цитостатики**
- ✓ **Аминохинолиновые производные** (при низкой активности процесса, на фоне фотосенсибилизации и умеренного поражения кожи и суставов)
- ✓ **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** (при стойких артритах, бурситах, полимиалгиях)
- ✓ **Экстракорпоральные методы**
- ✓ **Внутривенный иммуноглобулин**
- ✓ **Антикоагулянты, антиагреганты**

Глюкокортикостероиды

Препараты первого ряда. Доза ГКС (по преднизолону) зависит от активности заболевания (от 0,3-0,5 мг/кг при 1-й, 0,7–1 мг/кг при 2-й, 1-1,5, до 5 мг/кг/сут при 3-й степени активности). Длительность приема высоких доз колеблется от 4 до 12 недель, снижение дозы постепенное под тщательным клинико-лабораторным контролем.

Поддерживающую дозу получает постоянно, в течение первых 2-3 лет – 12,5-15 мг/сут

Пульс-терапия – 1000мг преднизолона в/в три дня подряд, затем – сеанс дискретного плазмафереза, с последующим применением умеренных доз (менее 40 мг/сут) внутрь.

Осложнения глюкокортикоидной терапии

Костно-мышечные: миопатии, остеопороз,
компрессионные переломы позвоночника,
асептический некроз

Лечение – кальцитонин в/м, п/к 5-10 мг/кг №8-12

Метаболические: ожирение, гиперлипидемия

Эндокринные: прекращение роста, аменорея,
гипоталамо-питуитарно-надпочечниковые симптомы

ЦНС – психотические расстройства

Офтальмологические – глаукома, катаракта

ЖКТ – язва, желудочные кровотечения, перфорация,
панкреатит

ССС – гипертония, задержка натрия, воды, калия

Подавление иммунного ответа

Цитостатические препараты

Показания к назначению:

- ❖ Высокая активность и быстрое прогрессирующее течение СКВ
- ❖ Недостаточная эффективность ГКС
- ❖ Необходимость быстрого снижения дозы ГКС
- ❖ Стероидозависимость (необходимость высокой поддерживающей дозы)
- ❖ Нестойкость ремиссии, частые рецидивы
- ❖ Тяжелое поражение ЦНС

Схемы лечения цитостатиками

- Циклофосфамид (2 схемы):
 - пульс-терапия 0,5 – 1 г/м² 1р /мес 12 мес (до достижения ремиссии), затем – 1раз в 3 мес;
 - 1-2,5мг/кг/сут несколько месяцев;
- Азатиоприн 1-3мг/кг/сут;
- Метотрексат 7,5-10 мг/м² в нед (6 месяцев);
- Микофенолата мофетил 25-35мг/кг/сут
- Циклоспорин А 3-5 мг/кг/сут в 2 приема.

Аминохинолиновые препараты

- ❖ Обладают противовоспалительной, иммуномодулирующей, гиполипидемической, антиагрегантной, антимикробной, антипролиферативной, фотопротективной, анальгетической активностью
- ❖ Применяют при СКВ с малой степенью активности в дополнение к ГКС
- ❖ Способствует поддержанию ремиссии и предупреждению рецидивов
- ❖ Наиболее опасный побочный эффект – ретинопатия, поэтому в процессе лечения необходимо периодически (1 раз в год) проводить полное офтальмологическое исследование.
 - Гидроксихлорохин 0,1-0,4 г/сут (2-4 мес), затем дозу снижают в 2 раза – 1-2 и более лет) или
 - Хлорохин 0,125-0,25 г/сут (2-4 мес, затем дозу снижают в 2 раза – 1-2 и более лет)

Дальнейшее ведение

- ❖ Диспансерный учет
- ❖ 1 раз в месяц ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови
- ❖ Плановая госпитализация – 1 раз в 6 месяцев, а также при обострении заболевания
- ❖ Ежегодно: исследование липидного профиля (с целью профилактики атеросклероза), денситометрия (диагностика остеопороза), рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки бедренной кости), офтальмологическое исследование, определение титров аФЛ (при наличии вторичного АФС), консультативный осмотр гинеколога.
- ❖ Плановое снижение дозы ГКС проводят по индивидуальной схеме

Прогноз

В настоящее время выживаемость больных существенно возросла. Через 10 лет после установления диагноза она составляет 80 %, а через 20 лет – 60 %.

В начальный период болезни увеличение летальности связано с тяжелым поражением внутренних органов и интеркуррентными инфекциями, а в поздней – часто обусловлена атеросклеротическим поражением сосудов.

Факторы, обуславливающие неблагоприятный прогноз:

- Поражение почек (особенно диффузный пролиферативный гломерулонефрит)**
- Артериальная гипертензия**
- Мужской пол**
- Начало заболевания в возрасте до 20 лет**
- АФС**
- Высокая активность заболевания**
- Присоединения инфекции**
- Осложнения лекарственной терапии**