

Системная красная волчанка

A stylized, dark blue silhouette of a wolf is positioned in the lower half of the image, facing right. The wolf's body is elongated and tapers towards the tail, with its legs and tail also tapering. The silhouette is set against a solid blue background.

Определение

Системное **аутоиммунное** заболевание неизвестной этиологии, при котором происходит гиперпродукция **органоспецифичных аутоантител** к **различным компонентам ядер**, а также **иммунных комплексов**, вызывающих **иммуновоспалительное повреждение тканей** и **нарушение функций внутренних органов**

ЭТИОЛОГИЯ

- Вирусная и/или бактериальная инфекция (Эпштейн-Барра, ЦМВ, герпес зостер, ретровирусы) – молекулярная мимикрия
- Наследственная предрасположенность
- Нарушения гормональной регуляции (менструации, эстрогены, пролактин, гипоандрогенемия)
- Особенности питания (жиры, антиоксиданты), угольная пыль, растворители
- УФО – стимуляция апоптоза – аутоантигены на поверхности апоптозированных клеток

Патогенез

- Ранняя стадия – В-лимфоциты
- Далее – Т-лимфоциты
- Фундаментальное нарушение – апоптоз
- Аутоантитела – перекрестная связь В-клеточных рецепторов, накопление на «апоптозных» клетках

Патогенез

- Дефекты клеточного иммунитета (гиперпродукция ИЛ-6,4,10)
- Повреждение органов – гуморальные реакции
- Нефрит – формирование ИК in situ
- Системное иммунное воспаление: цитокиновое повреждение эндотелия, активация лейкоцитов и системы комплемента

Классификация

Характер течения:

- Острое (указывают день заболевания, быстро прогрессирует)
- Подострое (в течение 1-2 лет высыпания/артралгии, затем полисимптомность)
- Хроническое (5-10 лет 1 симптом, затем полисимптомность)

Классификация

Фаза и степень активности:

- Активная фаза
- ✓ Высокая активность
- ✓ Умеренная активность
- ✓ Минимальная активность
- Неактивная фаза

Необходимые данные анамнеза

- Переносимость солнца
- Боли в суставах
- Изменения в анализах мочи
- Выпадение волос
- Потери сознания
- Онемение (на холоде) или побеление пальцев рук и ног

Органные поражения

- Конституциональные симптомы
- Мышцы
- Кожа и слизистые
- Суставы
- Нервная система
- Почки
- Легкие
- Сердце
- Гематологические нарушения

Органные проявления

- Миалгия, проксимальная слабость, миастения – дифф. диагноз с миопатиями (нет повышения АСТ, АЛТ, КФК)
- Конституциональные симптомы (слабость, похудание, лихорадка, анорексия, фибромиалгия)
- Хейлит, малоблезненные язвочки в ротовой полости

Поражение кожи при СКВ

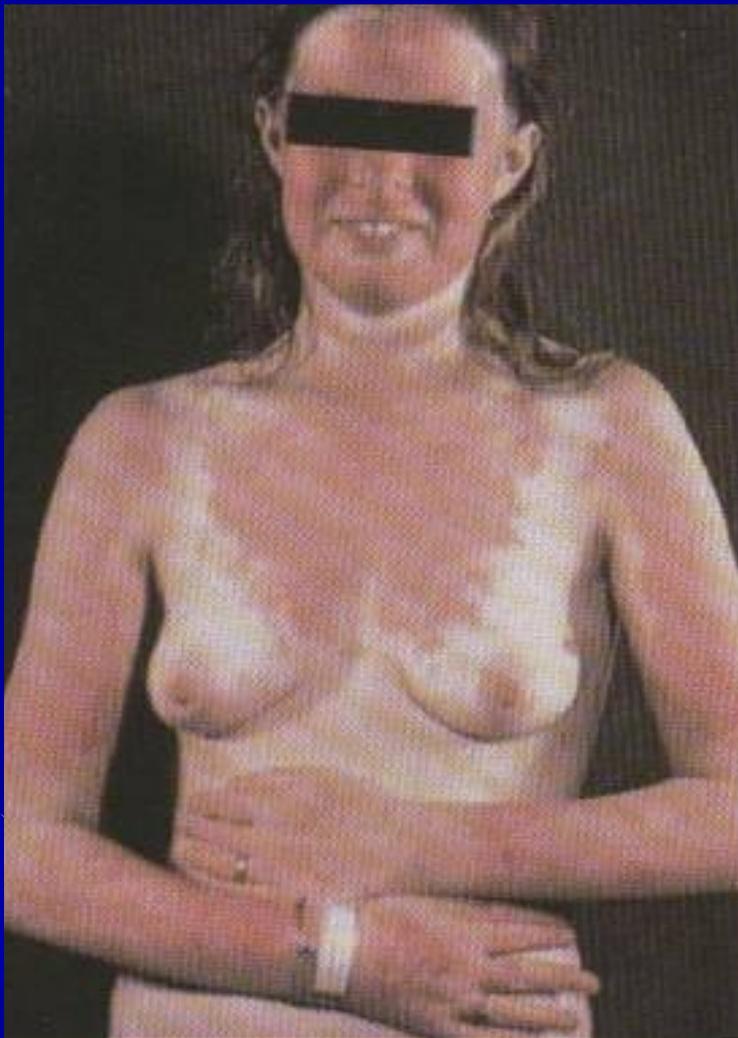
- У 85-90%, у 20-25% в дебюте, длится дни-недели, на щеках и спинке носа, безболезненная, без зуда
- Дискоидная сыпь как проявление СКВ и дискоидной волчанки (лицо, уши, реже конечности)
- Больные с дискоидной КВ обычно хорошо переносят солнце и стрессы, чаще это мужчины.
- Алопеция – чаще в области висков
- Тотальная алопеция пропорциональна активности заболевания (дифф. д-з с эндокринопатиями)

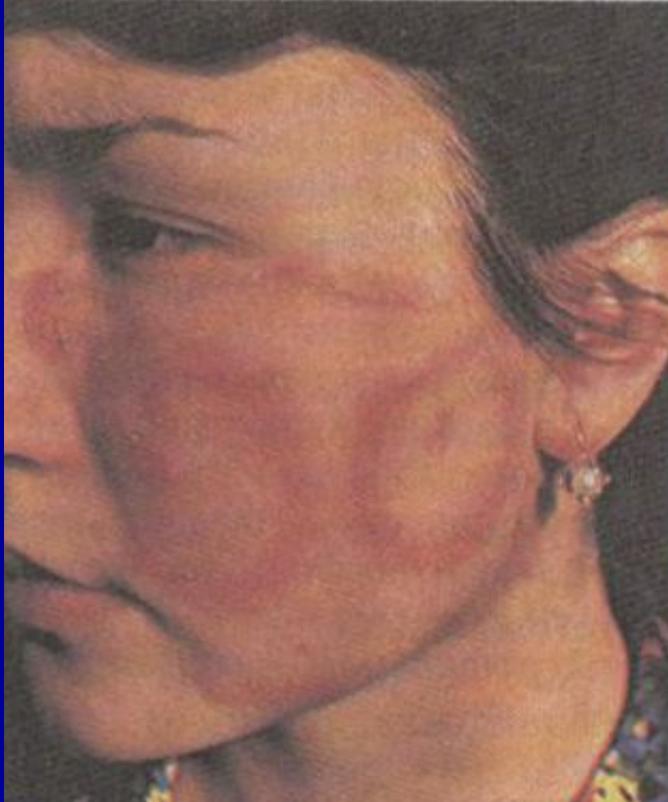
Поражение кожи и ее придатков

- Анулярные очаги с телеангиоэктазиями и гиперпигментацией на лице, груди, шее, конечностях (п/о течение СКВ, иногда напоминают псориаз). При ранних телеангиоэктазиях – исключить патологию печени, ССД.
- Диссеминированная (более мелкие высыпания).
- Экссудативная эритема (синдром Роуэлла) – дифф. д-з с многоморфной экссудативной эритемой.
- Панникулит.
- Пурпура, крапивница, околоногтевые или подногтевые инфаркты.
- Сетчатое ливедо.
- Фотосенсибилизация.
- Капилляриты.
- Перфорация носовой перегородки.

Поражение кожи и ее придатков













Поражение суставов

- Артралгии – у 100% больных
- Симметричный неэрозивный полиартрит суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов (эрозии единичные)
- Тендиниты, тендовагиниты
- Неэрозивная деформирующая артропатия (синдром Жакку – до 40% больных). Деформации как при РА. Z-образная деформация большого пальца кисти.
- Асептические некрозы костей – 25% больных
- Остеосклероз в центральных отделах дистальных фаланг (акросклероз)

Рентгенологические признаки

- Утолщение мягких тканей и околосуставной остеопороз
- Незначительное сужение щели, субхондральные кисты и единичные эрозии, преимущественно в эпифизах лучевых костей и головках пястных костей
- Кальцификаты в подкожно-жировой клетчатке и периартикулярных мягких тканях в области запястий и пястно-фаланговых суставов
- Вторичный ОА

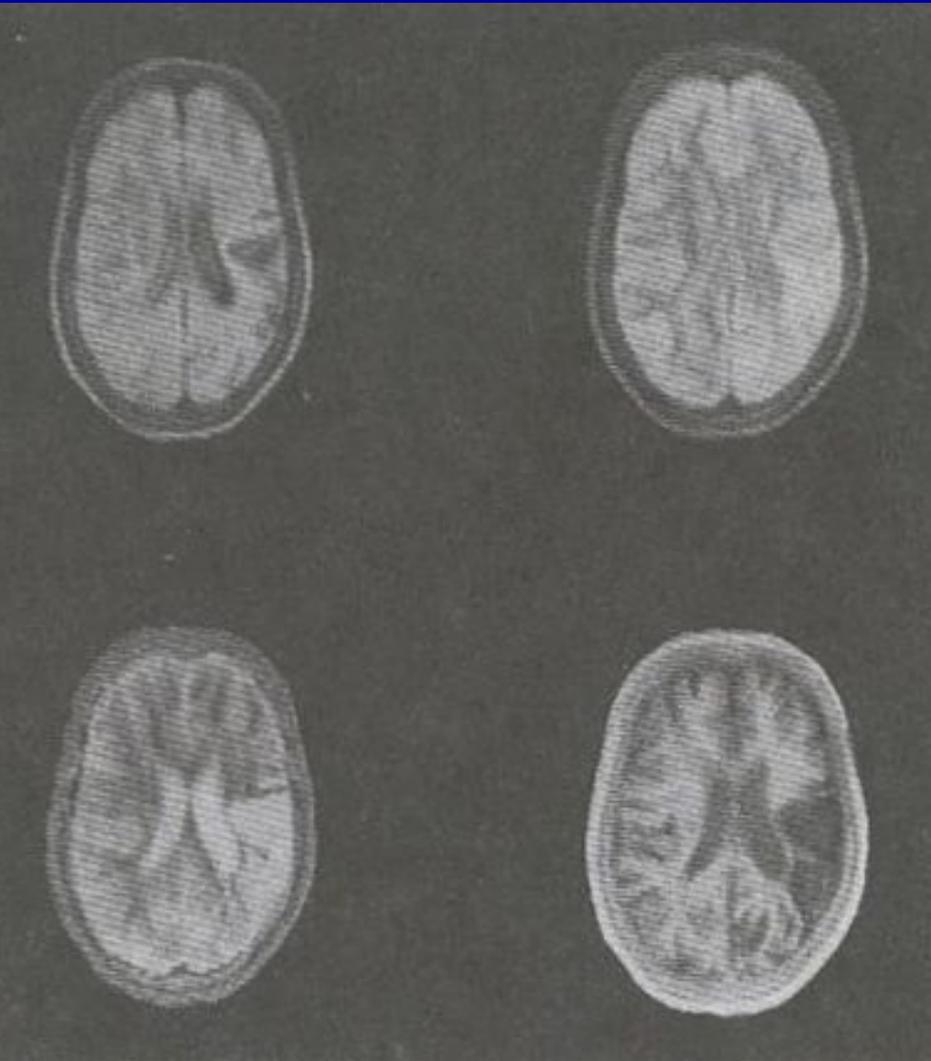




Поражение нервной системы

- Мигрени
- Поражение ЧМН и глазных нервов
- ОНМК, поперечный миелит, хореза (при АФС)
- Периферическая невропатия
- Острый психоз
- Органический мозговой синдром
- Судороги
- Дифф. д-з: инфекции ЦНС, опухоли, нейросифилис, менингит, субдуральные гематомы, милиарный туберкулез

Поражение головного мозга

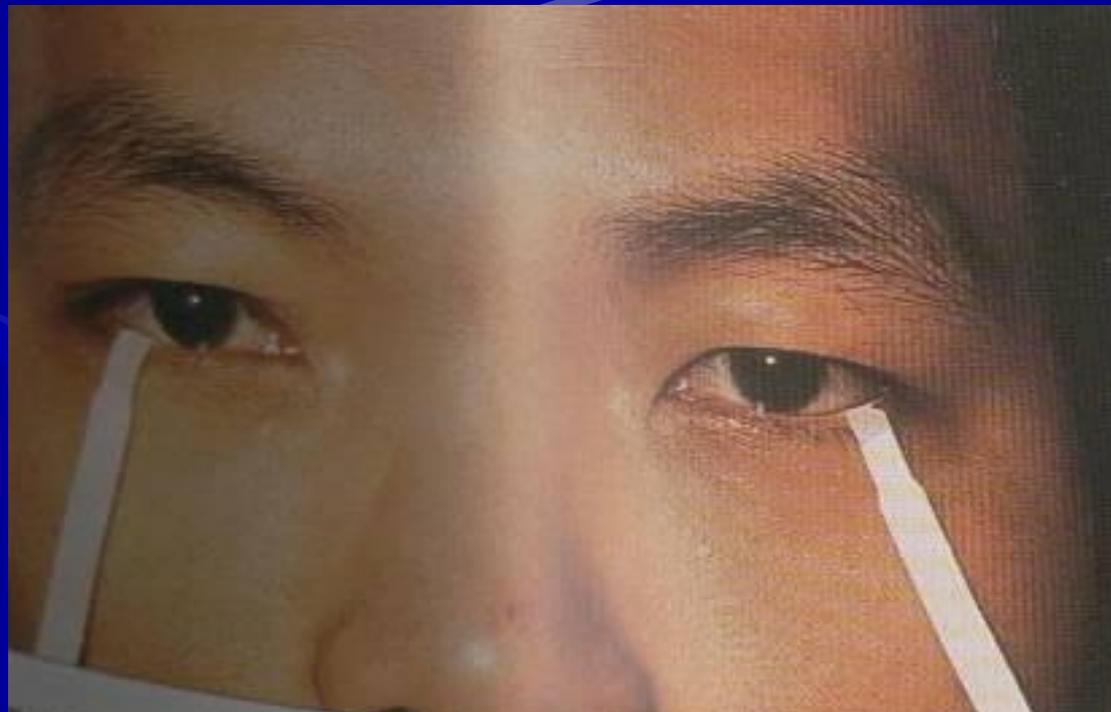
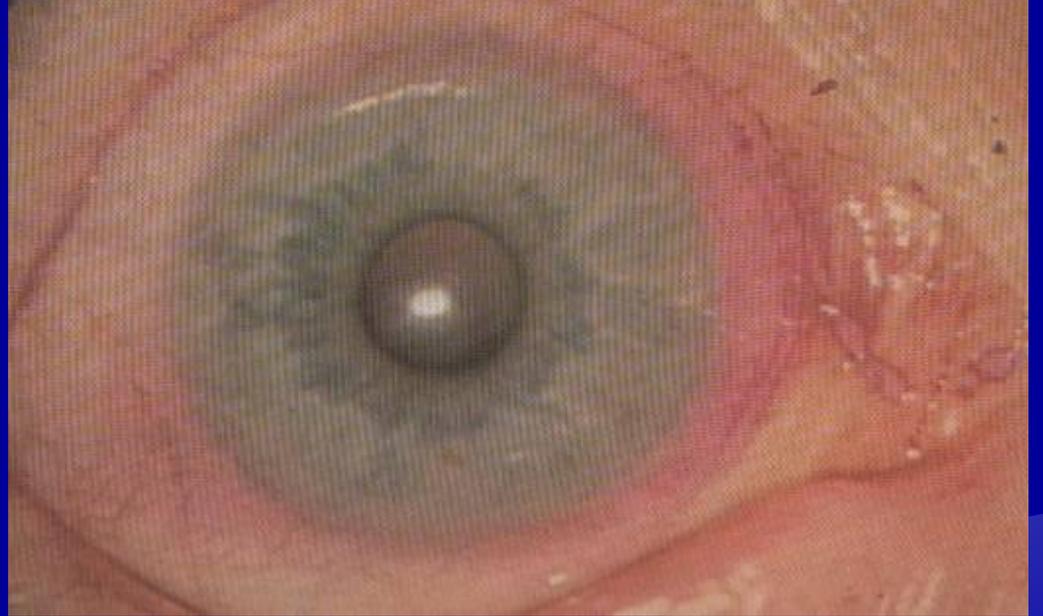
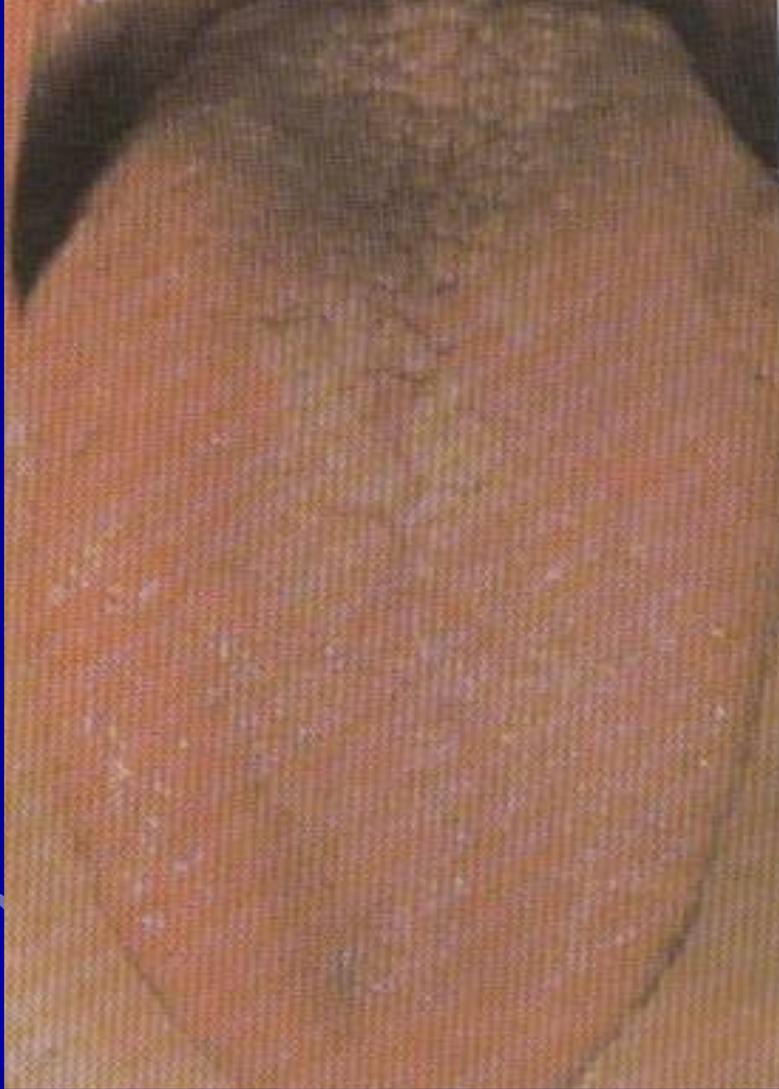


Парез глазодвигательного нерва



Органные проявления

- Синдром Шегрена
- Феномен Рейно
- АФС
- Лимфаденопатия, спленомегалия

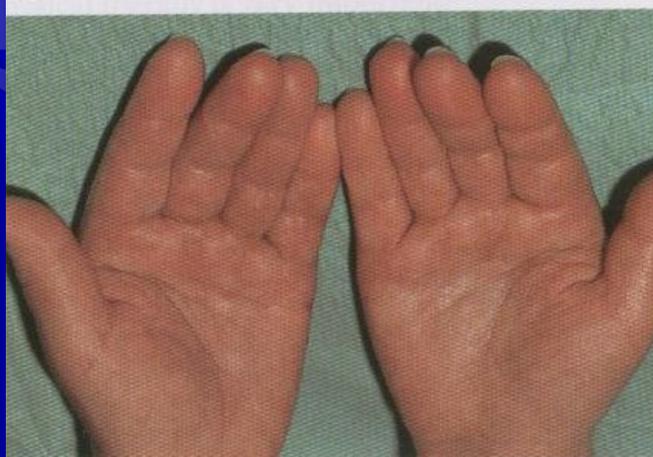


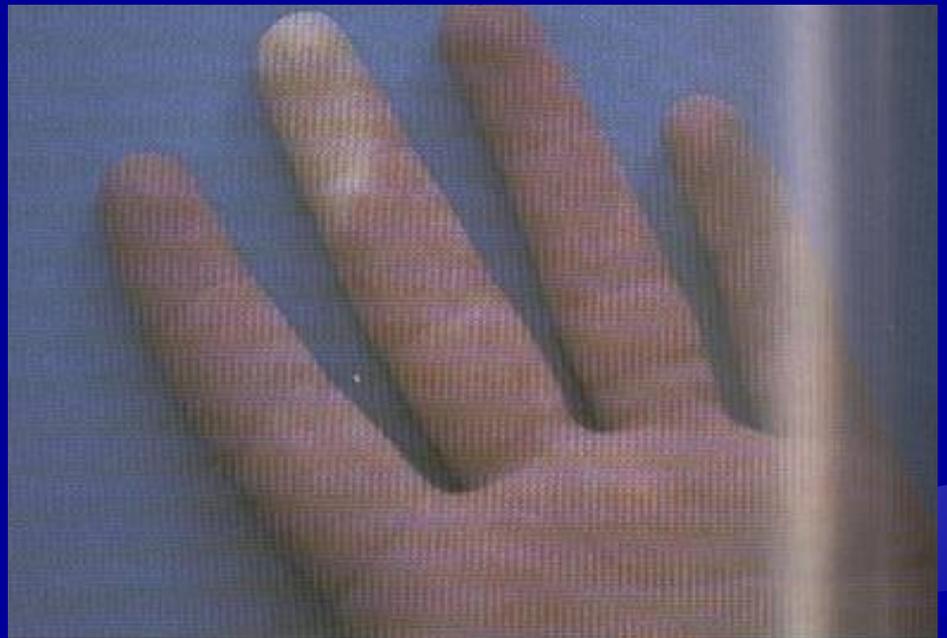
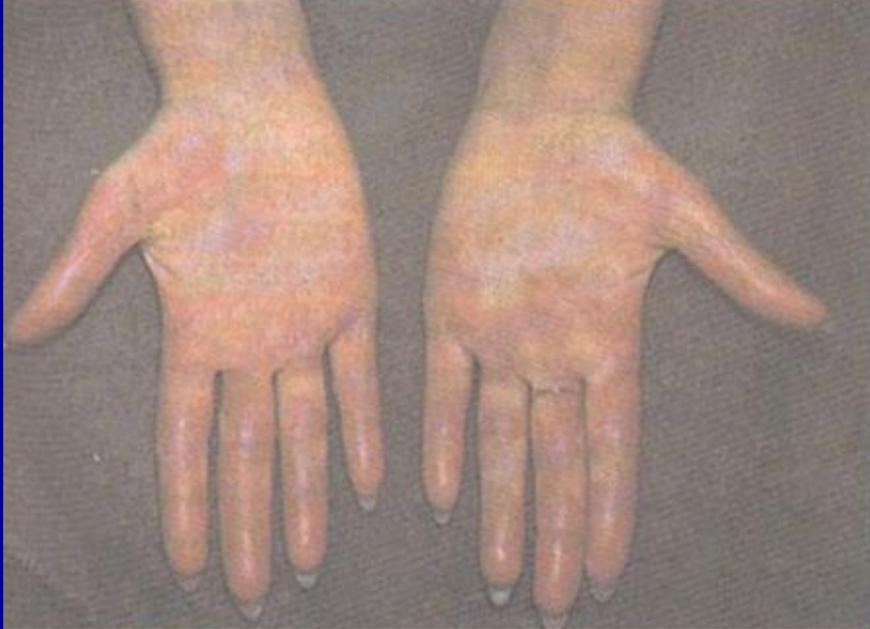


9



-10





Антифосфолипидный синдром (АФС)

- Мембранные фосфолипиды + бета2-гликопротеин I = аутоантиген, с которым реагируют антитела к ФЛ, что подавляет синтез антикоагулянтов и усиливает синтез прокоагулянтов
- Активация клеток эндотелия, тромбоцитов, дегрануляция нейтрофилов, активация системы комплемента
- В основе – невоспалительная тромботическая васкулопатия

Клинические проявления

- Венозный тромбоз (конечности, ЖКТ, ГМ, почки, надпочечники, легкие, сетчатка), ТЭЛА, легочная гипертензия, капилляриты легких, ливедо, кожные узелки, пурпура
- Артериальные тромбозы (мозг, почки, коронарные артерии, ЖКТ, глаза, асептические некрозы)
- ССС (ИМ, ОНМК, КМП, клапаны сердца, тромбы в полости сердца, АГ)



Клинические проявления

- Почки (тромбозы артерий, микроангиопатия)
- Плацента
- Кожа (гангрена, пятна, язвы, геморрагии под ногтями, пальмарная эритема и др.)
- Печень (инфаркт, узелковая гиперплазия)

Критерии

- Клинические критерии (необходим хотя бы один): подтвержденный тромбоз, акушерская патология
- Лабораторные критерии (необходим хотя бы один): АТ к кардиолипину М/С в средних или высоких титрах 2 раза в течение 6 недель, ВА (исключить другие коагулопатии)

Факторы риска тромбозов при АФС (потенциально контролируемые)

- АГ
- Гиперлипидемия
- Курение
- Беременность
- Оральная контрацепция

Факторы риска тромбозов при АФС (потенциально контролируемые)

- Активность СКВ
- Хирургические операции
- Стресс
- Гипергомоцистеинемия
- Тромбоцитопения
- Быстрая отмена непрямых
антикоагулянтов

Факторы риска тромбозов при АФС (неконтролируемые)

- Стойкое или быстрое увеличение уровня IgG к КЛ и ВА
- Дефекты факторов свертывания крови: мутация фактора V, дефицит антитромбина III, дефицит белка C, дефицит белка S

АФС – катастрофический

4 критерия – определенный, 3 - вероятный:

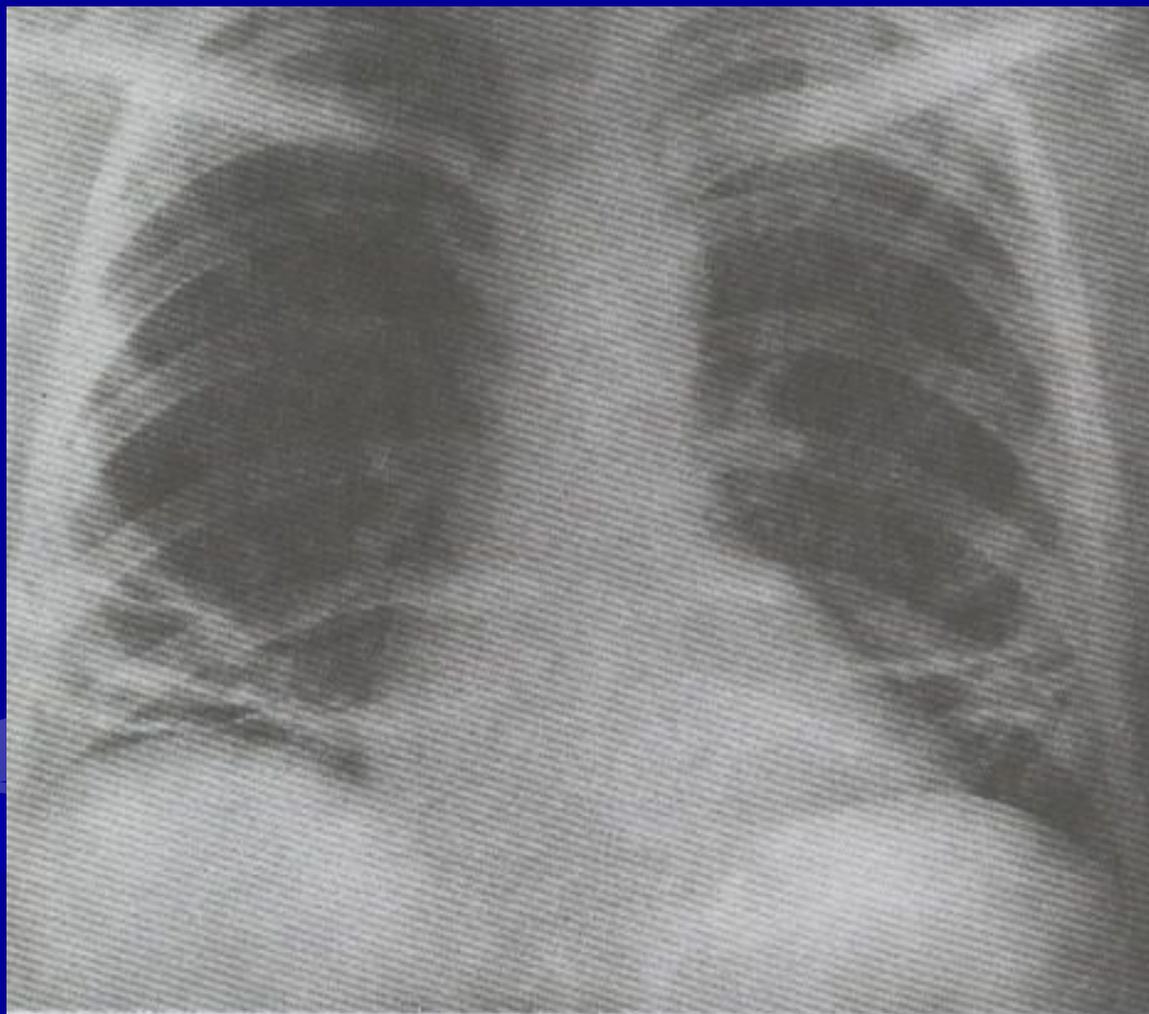
- Множественная (3 и более органов) сосудистая окклюзия
- Серологическое подтверждение антител к ФЛ
- Гистологическое подтверждение тромбоза/реже васкулита сосудов
- Быстрое развитие клиники (менее 1 недели)

Дифф. д-з: ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Органные проявления

- Плеврит (двусторонний) – 50-80% больных, перикардит
- Редко – тампонада сердца
- Волчаночный пневмонит
- Редко – легочная гипертензия
- Миокардит (аритмии, блокады)
- Эндокардит Либмана-Сакса (поражает чаще МК)
- Васкулит коронарных артерий

Волчаночный пневмонит



Поражение ЖКТ

- У 50% больных
- Анорексия, тошнота, рвота, изжога
- Боли в животе
- Васкулиты мезентериальных сосудов
- Язвы верхних отделов ЖКТ
- Гепатомегалия

Формы волчаночного нефрита

- БПВН
- Нефрит с нефротическим синдромом
- Нефрит с выраженным мочевым синдромом
- Нефрит с минимальным мочевым синдромом и субклиническая протеинурия

Морфологические признаки волчаночного нефрита

- «Проволочные петли»
- Кариорексис и кариопикноз
- Гематоксилиновые тельца
- Гиалиновые тромбы
- Фибриноидный некроз
капиллярных петель

Морфологическая классификация волчаночного нефрита

- Класс I – норма
- Класс II (мезангиальный) – А (отложение ИК в мезангиуме), Б – ИК или склероз при световой микроскопии + Б < 1г/сут.
- Класс III (очаговый пролиферативный) – менее 50% клуб., Б < 2г/сут.
- Класс IV (диффузный пролиферативный) – более 50% клуб., Б > 2г/сут.
- Класс V (мембранозный) – Б более 3,5г/сут., без гематурии
- Класс VI (склерозирующий) – хр. склероз без воспаления, АГ, ХПН

БПВН (10-15 %)

- Бурное нарастание уремии, нефротический синдром, эритроцитурия, АГ тяжелого течения
- Нередко – ДВС-синдром; сочетается с поражением ССС и ЦНС; морфологически – IV класс нефрита

Активный медленно прогрессирующий ВН с НС (30-40%)

- Часто сочетается с АГ и гематурией
- Реже (по сравнению с амилоидозом, например) массивная протеинурия
- Гипергаммаглобулинемия, умеренное повышение α_2 -глобулина, холестерина
- Обычно III – V классы

Активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом (30%)

- Протеинурия (0,5-3 г/сут)
- Гематурия (активность)
- Лейкоцитурия (активность, бактериальное воспаление)
- Морфология – классы II – IV.
- На первом плане – экстраренальные симптомы СКВ.

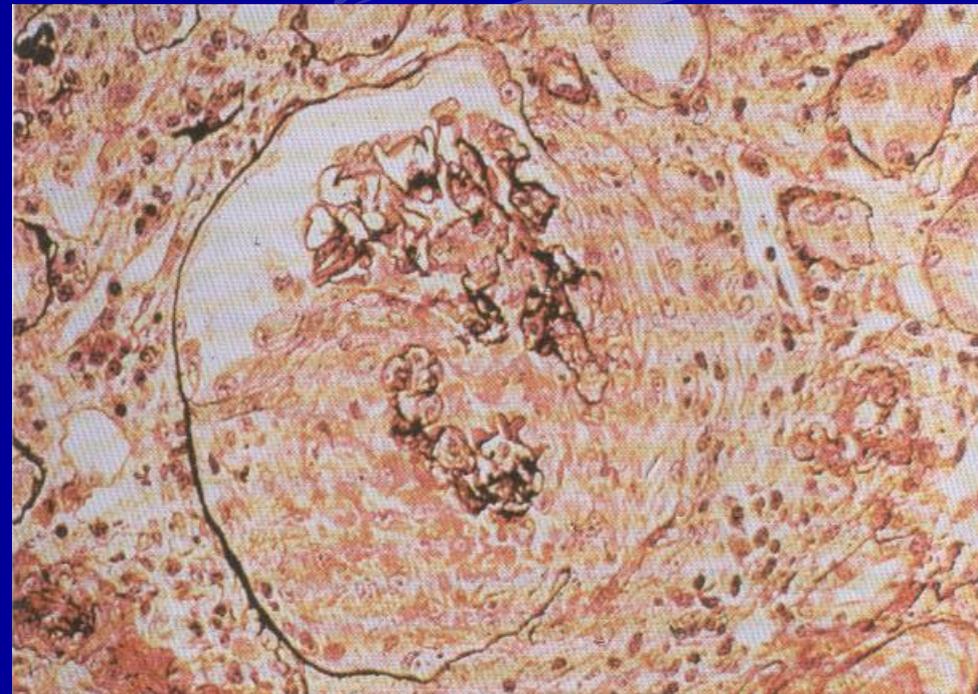
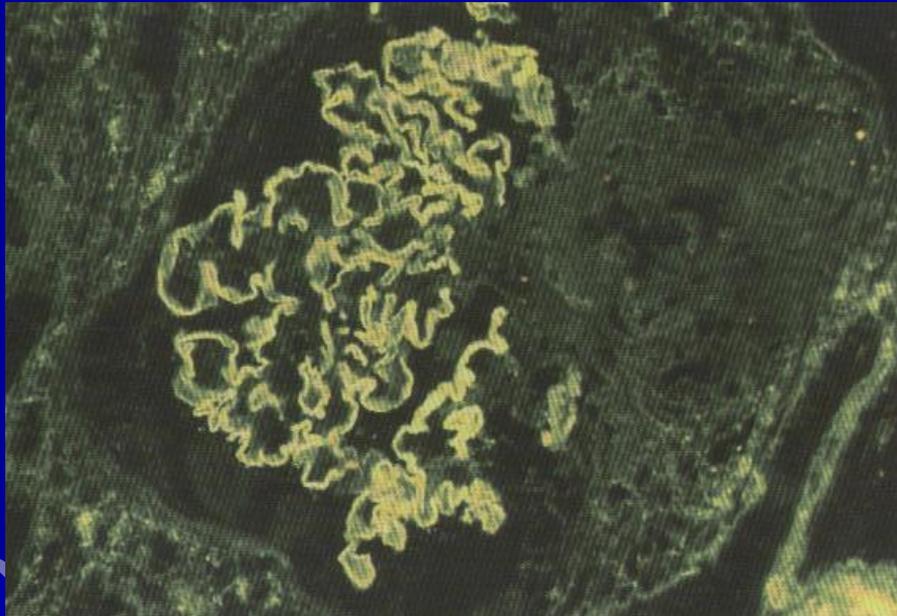
ВН с минимальным мочевым синдромом

- Протеинурия менее 0,5 г/сут.
- Отсутствие лейкоцитурии, гематурии и АГ
- Активность определяется внепочечными проявлениями СКВ.
- Морфология – I – II классы.

Другие почечные проявления

- ОПН – 10-15% больных (+ДВС, АФС, инфекция, лекарства)
- ХПН – исход любого ВН
- АГ – у 60-70% больных ВН, при АФС, стероидная АГ.

Волчаночный нефрит (класс IV и III)



Лабораторная диагностика

- Повышение СОЭ
- Лимфопения
- Гипергаммаглобулинемия
- Нормохромная анемия, ЖДА, АИГА, тромбоцитопения
- Мочевой синдром, АНФ – титры $>1/100$ гомогенное или периферическое свечение
- АТ к нат. ДНК
- АТ к гистонам (лек. волчанка)
- Антитела к Sm

Лабораторная диагностика

- Антитела к РНП (СЗСТ)
- Анти-Ro (кровь, фотодерматит, легочный фиброз, с-м Шегрена), анти-La
- Антитела к фосфолипидам
- ЦИК
- LE-клетки
- Снижение общей гемолитической активности компонента (CH50) и отдельных белков системы компонента
- Низкие титры РФ

Диагностические критерии ARA

- Сыпь на скулах
- Дискоидная сыпь
- Фотосенсибилизация
- Язвы в ротовой полости
- Артрит
- Серозит
- Поражение почек
- Поражение ЦНС
- Цитопении
- Иммунология (АТ к нативной ДНК, Sm, ФЛ)
- Антиядерные антитела

Необходимы 4 критерия

Дифференциальный диагноз

- Системные васкулиты
- РА, ювенильный хронический артрит
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Первичный АФС
- Инфекции (туберкулез, лайм-бореллиоз, мононуклеоз, гепатиты, ВИЧ и др.)
- Хр. гепатиты и циррозы печени
- Лимфомы
- Паранеопластические синдромы
- Саркоидоз
- Воспалительные заболевания кишечника

Тактика лечения

- Исключить провоцирующие факторы
- Контрацепция с низким содержанием эстрогенов
- При отсутствии тяжелых поражений – наименее токсичные ЛС в эффективных дозах
- При тяжелых поражениях – агрессивная терапия
- Агрессивное снижение АД и гиперлипидемии
- Исключить сульфониламиды

Тактика лечения

- НПВП – купирование конституциональных, мышечно-скелетных проявлений, умеренного серозита.
- Гидрохлорохин – 400 мг/сут. 4 мес., затем 200 мг/сут. (кожа, суставы, конституциональные, серозит)
- Неэффективность этих групп – ГКС до 10 мг/сут.
- Локальные ГКС – кожные поражения

Тактика лечения

- ГКС до 40 мг/сут. – умеренная активность (артрит, серозит, гемолиз, тромбоцитопения и др.) 2-4 недели и снижаем дозу до поддерживающей
- ГКС 1 мг/кг/сут. и более – высокая активность СКВ, 4-12 недель, нефрит, тяжелые органические поражения (сердца, легких, агранулоцитоз и резкое снижение тромбоцитов, тяжелая анемия, пурпура, мезентериальный васкулит, панкреатит, НС, васкулит, некрозы кожи, миозит, высокая лихорадка)
- Пульс-терапия – альтернатива, с ЦФ – при пролиферативном ВН

Тактика лечения

- ЦФ 0,5-1 г/м² в/в 1 раз в месяц 6 мес., затем каждые 3 мес. на протяжении 2-х лет (пролиферативный и мембранозный нефрит, тяжелое поражение ЦНС при отсутствии эффекта от ГКС)
- Азатиоприн 1-4 мг/кг/сут. – поддержание ремиссии, АИГА, тромбоцитопения, поражение кожи, серозит
- Метотрексат 7,5-25 мг/нед. – поддерживающая терапия

Тактика лечения

- Циклоспорин А до 5 мг/кг/сут – нефротический синдром, тромбоцитопения
- В/в ИГ – тромбоцитопения, психоз, плеврит, кардит, васкулит, лихорадка, артрит; но! в н/время только при тяжелой тромбоцитопении 2 г/кг в/в 1 раз в 2-5 дней
- Селлсепт 2 г внутрь – нефрит
- Плазмаферез – цитопения, криоглобулинемия, васкулит, ЦНС, ТТП

Симптоматическое лечение

- АГ – антагонисты кальция, иАПФ, АРА II
- Поражение почек – курантил
- Гипервязкость – трентал, тиклид
- Старше 40 лет – аспирин в низких дозах
- Статины (по показаниям)
- Профилактика остеопороза

АФС - лечение

- Тактика соответственно активности основного заболевания
- Непрямые антикоагулянты, аспирин (в комбинации)
- Без ФР тромбозов – аспирин + плаквенил
- С ФР МНО < 2 варфарин + плаквенил

АФС - лечение

- С первым венозным тромбозом МНО >2 но <3 – варфарин+плаквенил
- С первым артериальным тромбозом, рецидивирующими тромбозами – МНО >3 – варфарин+плаквенил+аспирин
- Тяжелые тромбозы – прямые АК
- КАФС – плазмаферез с замещением свежесам. плазмой, пульс-терапия ГКС+ЦФ, прямые антикоагулянты, при тромбоцитопении ниже $50000/\text{мкл}$ – в/в Ig.

Лечение БПВН

- Курс лечения не менее 2-3 лет!
- ЦФ 15-20 мг/кг + метипред 500-1500 мг 3 раза каждые 3-4 недели 6 месяцев + преднизолон или метипред 12-14 таблеток 6-8 недель, снижаем на $\frac{1}{4}$ т. в 3-7 суток, не менее 6 месяцев; в/в гамма-глобулин; плазмаферез 3 раза в неделю или ежедневно (6-8 процедур) + свежзамороженная плазма во время сеанса; коррекция ДВС-синдрома, дислипидемии, АГ.
- Поддерживающая терапия – снижение дозы ЦФ и удлинение интервалов между пульса до 2-3 месяцев (не менее 2 лет). Можно другие цитостатики – селлсепт 1-2 г/сут, азатиоприн 100-150 мг/сут. Дозу ГКС снижают медленно – 1 р. в неделю $\frac{1}{4}$ т.

Лечение медленно прогрессирующего ВН

- ЦФ+метипред (пульсы)+внутри ГКС 6-8 таблеток 6 месяцев;
- Альтернатива ЦФ внутри 1,5-2,5 мг/кг/сутки+ГКС 12-16 таблеток 2-3 месяца, затем азатиоприн или ЦФ 50-100 мг + ГКС 4-6 т. в сутки 3-4 месяца.
- ВН с минимальным мочевым синдромом – ГКС внутри 10-12 таблеток 2-3 мес. со снижением дозы. Если мочевого синдром сохраняется более 2 месяцев – добавить цитостатики.
- Поддерживающая терапия 6 т. ГКС в сутки со снижением до 1 таблетки в сутки.
- Показания к активному лечению у больных без биопсии – нефротический синдром, АГ, выраженная эритроцитурия, снижение функции почек.