

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

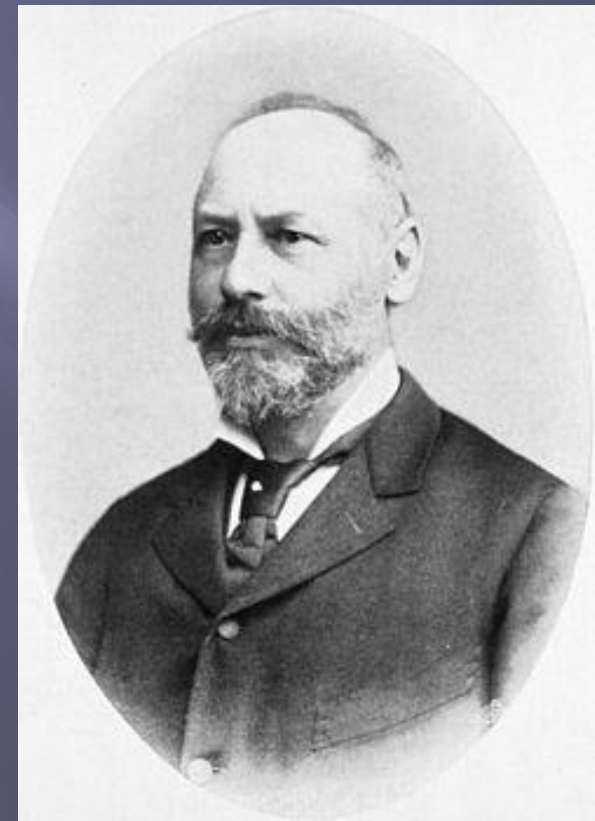
Выполнила: Гарипова А.К. гр. Л-604А

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

1872 Kaposi описывает Lupus erythematodes

1924 Libman, Sacks болезнь Либмана-Сакса

1941-1972 Klemperer, Hargraves, Harvey, В.А.Насонова, Е.М. Тареев, О.М.Виноградова – самостоятельное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, относящееся к XIII группе классификации ВОЗ



ЭТИОЛОГИЯ

В настоящее время обсуждаются следующие возможные причины развития СКВ:

Наследственно-генетический фактор

Инфекционные агенты и токсические вещества

Половые гормоны

Факторы окружающей среды

Определенная роль в развитии болезни отводится наследственно-генетическим факторам. Исследования показывают увеличение частоты встречаемости у больных СКВ антигенов **HLA-DR2** и **HLA-DR3**. Частота развития СКВ увеличивается при наличии гаплотипов **HLA-A1, B8, DR3**.

Подтверждением этой гипотезы служит и тот факт, что если один из близнецов болеет СКВ, то риск возникновения заболевания у второго увеличивается в 2 раза. Хотя в целом только 10% больных СКВ имеют в семьях родственников (родителей или сиблингов), страдающих данным заболеванием и лишь у 5% детей, родившихся в семьях, где один из родителей болен СКВ, развивается эта болезнь.

Преобладание заболеваемости среди женщин детородного возраста, достигающее до 90% от общего числа больных СКВ, может объясняться определенным влиянием **половых гормонов**. Однако среди детей СКВ встречается в 3 раза чаще у девочек, чем у мальчиков. Подобное соотношение между лицами женского и мужского пола наблюдается в возрасте старше 50 лет.

Подтверждением данного положения служит и тот факт, что во время беременности, непосредственно после родов и абортов наблюдается обострение заболевания. У мужчин, страдающих СКВ, выявляется снижение уровня тестостерона и повышение секреции эстрадиола.

О возможности **вирусной этиологии** СКВ свидетельствует высокий уровень заболеваемости у лиц, подверженных частым вирусным заболеваниям. Известно, что вирусы могут не только повреждать клетки органов и систем, вызывая формирование многочисленных аутоантигенов, но и оказывать влияние на геном иммунокомпетентных клеток, что ведет к нарушению механизмов иммунологической толерантности и синтезированию антител. Однако прямые доказательства того, что возникновение СКВ у человека обусловлено инфекционными возбудителями, отсутствуют.

ПАТОГЕНЕЗ

СКВ – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, для которой характерно возникновение антинуклеарных антител (**АНА**). На ранней стадии заболевания преобладает поликлональная (В-клеточная) активация иммунитета. В условиях дефицита Т-супрессорной функции лимфоцитов отмечается продукция большого количества аутоантител.

Антиядерные АТ способны образовывать **ЦИК**, откладывающиеся в различных тканях и вызывающие их повреждение, связанное с активацией комплемента и других медиаторов воспаления. Обнаружены противосердечные, противокардиолипидные, противопочечные и другие антитела, а также аутоантитела к форменным элементам крови, к клеточным компонентам (т.е. выявляются аутоантитела к потенциальным аутоантигенам).

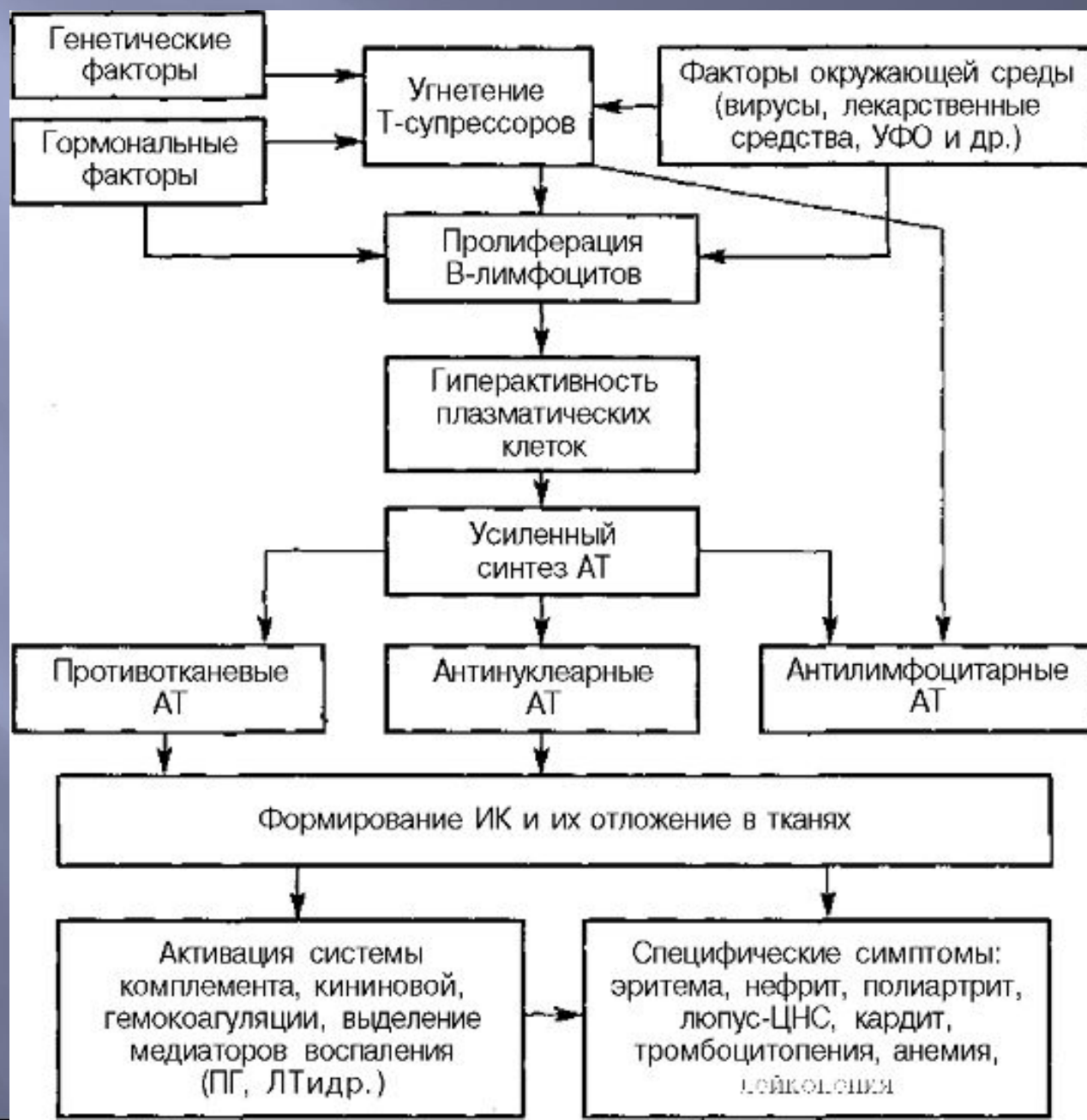
ПАТОГЕНЕЗ

В дальнейшем преобладает АГ-специфическая (Т-клеточная) активация иммунитета. Фундаментальным иммунным нарушением, лежащим в основе СКВ, являются врожденные или приобретенные дефекты программируемой гибели клеток (**апоптоз**).

Происходит отложение ИК в клубочках почек, сосудах, базальной мембране кожи и других тканях. Все это сопровождается повышением проницаемости лизосом, выделением медиаторов воспаления, активацией кининовой системы и лейкоцитов, повышением **ФНО**.

Патоморфология заключается в системной дезорганизации соединительной ткани и генерализованном поражении сосудистого русла по типу фибриноидного изменения интимы. Особенностью СКВ является формирование **LE-клеток** – это зрелые нейтрофилы, цитоплазма которых заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита, а собственное ядро этих клеток оттеснено к периферии.

ПАТОГЕНЕЗ



КЛАССИФИКАЦИЯ

I По течению:

- 1) Острое течение. Характерно острое начало заболевания (в ближайшие 3-6 месяцев) с выраженной полисиндромностью, тяжелыми полисерозитами, поражением почек, НС и высокой иммунологической активностью. Продолжительность заболевания без лечения 1-2 года.
- 2) Подострое течение. Болезнь начинается постепенно, с общих симптомов, артралгий, разнообразных поражений кожи. Заболевание протекает волнообразно, с периодами возникновения обострений и развитием полиорганной симптоматики в течение 2-3 лет с момента появления симптомов.
- 3) Первично-хроническое течение проявляется моно- или малосиндромностью на протяжении многих лет. На ранних этапах наблюдаются изменения кожи, суставов, феномена Рейно, судорожного синдрома. Прогрессирование медленное, лишь через 5-10 лет появляются множественные органные поражения.

II По фазам:

- 1) Активная
- 2) Неактивная

III По степени активности процесса

- 1) Минимальная – t тела нормальная, дискоидные очаги на коже, артралгии, адгезивный перикардит, плеврит, миокардиосклероз, дистрофия миокарда, недостаточность митральная, пневмофиброз, хронический нефрит, СОЭ 16-20 мм/ч, LE клетки ед или отсут., АНФ 1:32, титр АТ к ДНК низкий, содержание фибриногена 5г/л
- 2) Умеренная - t тела менее 38С, умеренное похудание, экссудативная эритема, подострый полиартрит, сухой перикардит и плеврит, очаговый миокардит, СОЭ 30-40 мм/ч, LE клетки 1-2 на 1000 лейкоцитов, АНФ 1:64, содержание фибриногена 5-6 г/л
- 3) Высокая - t тела 38С и более, выраженное похудание, эритема в виде «бабочки», острый полиартрит, выпотной перикардит и плеврит, диффузный миокардит, острый пневмонит, СОЭ 45 мм/ч и более, LE клетки 5 на 1000 лейкоцитов, АНФ 1:128, титр АТ К ДНК высокий, уровень фибриногена 6 г/л и более

Общие симптомы СКВ

- Болезненность и припухание суставов, мышечная боль
- Необъяснимая лихорадка
- Синдром хронической усталости
- Высыпания на коже лица красного цвета или смена окраски кожных покровов
 - Боли в грудной клетке при глубоком дыхании
- Усиленное выпадение волос
- Цианоз пальцев кистей или стоп на холоде или при стрессе (синдром Рейно)
- Фотосенсибилизация
- Припухание (отеки) ног и/или вокруг глаз
 - Увеличение лимфатических узлов

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение кожи - весьма разнообразно, у 20- 25% кожный синдром - начальный признак болезни, у 60-70% - появляется на разных этапах заболевания. Выделяют 28 вариантов кожных изменений при СКВ от эритематозного пятна до тяжелых буллезных высыпаний.



Рис. 3.1.
Системная красная волчанка

Поражение суставов и периартикулярных тканей - артралгии у 100% больных, тендиниты, тендовагиниты, асептические некрозы костей - у 25% больных. Миалгии - у 35 - 45% больных.



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение легких:

1. в 50-80% - сухой и выпотной плеврит,
2. васкулит,
3. пневмонит.

Поражение сердца и сосудов:

1. перикардит - чаще сухой, выпотной,
2. миокардит,
3. эндокардит - чаще митральный, также аортальный, трикуспидальный клапан,
4. артерии среднего и мелкого калибра,
5. аорта и ее ветви,
6. тромбозы магистральных сосудов конечностей,
7. тромбофлебиты

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение желудочно-кишечного тракта и печени

- в 50% случаев: поражение пищевода
-- 10-15%, ишемия стенки желудка и кишечника, гепатомегалия - 25-50%.

Поражение почек

Волчаночный нефрит: активные формы
. быстро прогрессирующий,
. нефрит с нефротическим синдромом,
. нефрит с выраженным нефритическим синдромом
Нефрит с минимальным мочевым синдромом

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение нервной системы

1. васкулопатия - 65%,
2. тромбозы и истинные васкулиты - 15%,
3. инфаркты и геморрагии,
4. антительное и иммунокомплексное поражение
Клинические проявления:
 1. головная боль,
 2. психические расстройства
 3. поражение черепных и периферических нервов,
 4. судорожные припадки,
 5. зрительные нарушения,
 6. преходящие нарушения мозгового кровообращения.

Диагностические критерии СКВ, АСР (1982), обновленные АСР (1997)

- 1) высыпания красного цвета в скуловой области (в форме «бабочки», на коже груди в зоне «декольте», на тыле кистей)
- 2) дискоидная сыпь (чешуйчатые, дисковидной формы изъязвления чаще на коже лица, волосистой части головы или грудной клетке)
- 3) фоточувствительность (чувствительность к солнечным лучам за короткий промежуток времени (не более 30 минут))
- 4) язвы ротовой полости (боли в горле, на слизистых ротовой полости или носа)
артриты (болезненность, припухание, скованность в суставах)
- 5) серозиты (воспаление серозной оболочки вокруг легких, сердца, брюшины, вызывая боль при перемене положения тела и часто сопровождающееся затруднением дыхания)

Диагностические критерии СКВ, ACR (1982), обновленные ACR (1997)

- 6) вовлечение почек
- 7) проблемы, связанные с поражением центральной нервной системы (психозы и судороги, не связанные с приемом лекарств)
- 8) гематологические проблемы (уменьшение количества клеток крови)
- 9) иммунологические нарушения (которые увеличивают риск присоединения вторичных инфекций)
- 10) антиядерные антитела (аутоантитела которые действуют против ядер собственных клеток организма, когда эти части клеток ошибочно воспринимаются как чужеродные (антиген))

Лабораторное обследование:

- Общий клинический анализ крови с подсчетом всех клеток крови: лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови
- Исследование общего комплемента и некоторых компонентов комплемента, которые часто выявляются в низком при высокой активности СКВ
- Исследование антинуклеарных антител – позитивные титры у большинства больных, но позитивность может быть связана и с другими причинами
- Исследование других аутоантител (антител к двуспиральной ДНК, к рибонуклеопротеиду (РНП), анти – Ro, анти- La) – один или более из этих тестов позитивны при СКВ
- Исследование реакции Вассермана – исследование крови на сифилис, которое у части больных СКВ является ложнопозитивным, а не показателем болезни сифилисом
- Биопсия кожи и/или почек

Показатель	Степень активности		
III	II	I	
Гемоглобин, г/л	Меньше 100	100-120	120 и больше
СОЭ, мм/ч	45 и больше	30-40	16-20
Фибриноген, г/л	Больше 6	5	4
γ-глобулины, %	25-35	24-25	20-23
LE-клетки (на 1000 лейкоцитов)	5 и более	1-2	Единичные или отсутствуют
Антинукисарный фактор (титр)	128 и более	64	32
Антитела к ДНК (% связывания)	Выраженное	Умеренное	Незначительное

Общий анализ крови

- Увеличение СОЭ часто наблюдают при СКВ, но данный признак плохо коррелирует с активностью заболевания. Необъяснимое увеличение СОЭ указывает на наличие интеркуррентной инфекции.
- Лейкопения (обычно лимфопения) ассоциируется с активностью заболевания.
- Гипохромная анемия связана с хроническим воспалением, скрытым желудочным кровотечением, приёмом некоторых ЛС. Часто выявляют лёгкую или умеренную анемию. Выраженную Кумбс-положительную аутоиммунную гемолитическую анемию наблюдают менее чем у 10% больных.
- Тромбоцитопению обычно выявляют у пациентов с АФС. Очень редко развивается аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом АТ к тромбоцитам.
- Увеличение СРБ нехарактерно; отмечают в большинстве случаев при наличии сопутствующей инфекции. Умеренное увеличение концентрации СРБ (<10 мг/мл) ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов.

Общий анализ мочи. Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, выраженность которых зависит от клинико-морфологического варианта волчаночного нефрита.

Иммунологические исследования

- Антиядерный фактор (АНФ) — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра. АНФ выявляют у 95% больных СКВ (обычно в высоком титре); его отсутствие в подавляющем большинстве случаев свидетельствует против диагноза СКВ.
- Антиядерные АТ. АТ к двухспиральной (нативной) ДНК (анти-ДНК) относительно специфичны для СКВ; выявляют у 50–90% больных ♦ АТ к гистонам, более характерны для лекарственной волчанки. АТ к Sm-антигену (анти-Sm) высокоспецифичны для СКВ, но их выявляют только у 10–30% пациентов; АТ к малым ядерным рибонуклеопротеидам чаще выявляют у больных с проявлениями смешанного заболевания соединительной ткани ♦ АТ к Ro/SS-A антигену (анти-Ro/SSA) ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом, синдромом Шёгрена. АТ к La/SS-B антигену (анти-La/SSB) часто обнаруживают вместе с анти-Ro.
- аФЛ, ложноположительная реакция Вассермана, волчаночный антикоагулянт и АТ к кардиолипину — лабораторные маркеры АФС.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Общие рекомендации. Необходимо исключить психоэмоциональную нагрузку, уменьшить пребывание на солнце, активно лечить сопутствующие инфекционные заболевания. В период обострения заболевания и на фоне лечения цитотоксическими препаратами необходима эффективная контрацепция. Не следует принимать пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, поскольку они могут вызывать обострение СКВ^{B112, 113}.

С целью профилактики остеопороза рекомендуют • прекращение курения • употребление пищи с высоким содержанием кальция и витамина D • физические упражнения • назначение бисфосфонатов (например, алендроновой кислоты)^{A117}.

С целью профилактики атеросклероза рекомендуют • диету с низким содержанием жиров и холестерина • прекращение курения • контроль массы тела • физические упражнения • приём фолиевой кислоты^{B101}.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение

Наиболее важные препараты при лечении СКВ:

-ГК

-Цитостатические препараты (азатиоприн, циклофосфамид)

-Гидроксихлорохин

-НПВП

1. Глюкокортикостероиды

ГКС короткого действия (преднизолон и метилпреднизолон) – наиболее эффективные лекарственные средства для лечения СКВ. Доза ГКС зависит от активности процесса (при низкой активности - < 10 мг/сут; при умеренной активности – 20-40 мг/сут в течение недель с постепенным снижением до поддерживающей дозы; при высокой активности – 1 мг/кг/сут и более в течение -12 недель с постепенным снижением на $\frac{1}{2}$ таблетки каждые 1-2 недели до поддерживающей дозы (5-10мг/сут), которую необходимо принимать в течение многих лет.

Пулс-терапия ГКС применяется при высокой активности СКВ с целью достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных ГКС. После пульс-терапии переходят на прием преднизолона внутрь в дозе не менее 30-40 мг/сут

2. Цитостатические и иммуносупрессивные препараты

Цитостатические препараты (циклофосфамид, метотрексат) и иммуносупрессоры (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин) назначают при быстром прогрессировании СКВ (активный волчаночный нефрит, тяжелое поражение ЦНС, резистентность к ГКС или быстрое развитие побочных реакций на ГКС на ранних этапах лечения).

Циклофосфамид применяют в дозе 0,5-1 г/м² поверхности тела в/в кап. Ежемесячно, в течение 6 месяцев, а затем каждые 3 месяца в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном последовательно в течение 3 дней и пероральным приемом преднизолона в дозе 40-60 мг/сут.

Циклоспорин – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с волчаночным нефритом.

3. Аминохинолиновые препараты

Их используют с иммуносупрессивной и противовоспалительной целью при поражениях кожи и суставов. Их применение предотвращает обострения при умеренно выраженной активности СКВ.

Гидроксихлорохин (Плаквенил) – по 400 мг в сутки после еды 3-4месяца, затем по 200 мг/сут до 12 месяцев.

4. Нестероидные противовоспалительные средства

НПВС при СКВ применяют для купирования общих воспалительных и суставно-мышечных проявлений, лихорадки и умеренно выраженного серозита. У больных с вторичным АФС применять с осторожностью из-за риска тромботических осложнений

Перспективы лечения больных СКВ, несомненно, за биологическими методами воздействия, с использованием так называемых «биологических» агентов. Эти препараты разрабатываются с целью воздействия на специфические иммунологические процессы, к которым относятся активация Т-клеток, Т-В-клеточное взаимодействие, выработка АТ к двуспиральной ДНК, активация цитокинов и другие.

В этом отношении большие возможности представляет применение антиидиотипических моноклональных АТ, в/в иммуноглобулина. Имеются немногочисленные данные об эффективности у экспериментальных моделей люпуса рекомбинантной ДНК-азы, ДНК-расщепляющего фермента.

Самым агрессивным методом лечения СКВ в настоящее время следует признать аутологичную трансплантацию стволовых клеток (АТСК).

Предварительные позитивные результаты, безусловно, нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Необходимо длительное наблюдение за больными, имея в виду возможность индукции на фоне лечения развития злокачественных опухолей.

Несмотря на создавшееся впечатление об эффективности данного вида терапии в случаях рефрактерного и тяжелого течения СКВ, АТСК можно рекомендовать только в наиболее тяжелых, безнадежных случаях вследствие сопровождающей его высокой летальности.

В последние годы внедрен новый метод — высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией периферических стволовых кроветворных клеток.

Важным направлением фармакотерапии СКВ является предотвращение развития или лечение сопутствующей (часто лекарственно индуцированной) патологии, в первую очередь раннего атеросклероза, остеопороза, инфекционных осложнений, которые оказывают не менее негативное влияние на жизненный прогноз, чем само заболевание.

Это определяет необходимость более широкого внедрения современных гипотензивных, гиполипидемических, антиостеопоретических и антимикробных препаратов. Поскольку некоторые из них, например статины, антибиотики и, возможно, бифосфонаты, обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, их применение потенциально может повысить эффективность лечения воспалительных ревматических болезней.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

