

# Системная красная волчанка (СКВ)

**Системная красная волчанка** - аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани и сосудов, характеризующееся образованием множества антител к собственным клеткам и их компонентам и развитием иммунокомплексного воспаления с повреждением многих органов и систем.

**Причина** заболевания неизвестна. Предполагается этиологическая роль следующих факторов:

*Хроническая вирусная инфекция* (РНК-содержащие и медленные ретровирусы). Доказательством является обнаружение в крови больных системной красной волчанкой множества антител к этим вирусам и обнаружение с помощью электронной микроскопии включений вируса в эндотелии, лимфоцитах, в биоптатах почек и кожи.

*Генетический фактор.* Установлено увеличение частоты системной красной волчанки в семьях больных этим заболеванием. При системной красной волчанке чаще, чем в популяции, встречаются HLA A1, B8, DR2, DR3. Предполагается, что риск заболевания системной красной волчанки обусловлен четырьмя независимыми сегрегирующими генами.

# Патогенез СКВ

- По *патогенезу* относится к аутоиммунным болезням.
- В условиях дефицита Т-супрессорной функции лимфоцитов отмечается продукция большого количества аутоантител: антинуклеарных, к ДНК, микросомам, лизосомам, митохондриям, форменным элементам крови и др.
- Наибольшее патогенетическое значение имеют антитела к нативной ДНК (нДНК), которые соединяются с нДНК, образуют иммунные комплексы и активируют комплемент. Они откладываются на базальных мембранах различных внутренних органов и кожи, вызывают их воспаление и повреждение.
- Одновременно повышается лизосомальная проницаемость, выделяются медиаторы воспаления, активируется кининовая система.
- *Провоцирующие факторы*: непереносимость лекарств, вакцин, сывороток, фотосенсибилизация, ультразвуковое облучение, беременность, роды, аборты.

# Клиническая картина СКВ

- Заболевают преимущественно женщины, чаще всего в возрасте 14-40 лет.
- **Начальные проявления:**  
слабость, похудание, повышение температуры тела.

# Поражение кожи и слизистых оболочек

- Наиболее частый синдром системной красной волчанки. Только у 10-15% больных отсутствуют кожные изменения. Dubois (1976) указывает, что существуют 28 вариантов кожных изменений при этом заболевании. Наиболее характерными являются следующие:
  - 1. изолированные или сливающиеся эритематозные пятна различной формы и величины, отечные, отграниченные от здоровой кожи. Чаще всего наблюдаются на лице, шее, груди, в области локтевых, коленных, голеностопных суставов. Особенно характерной диагностически высокозначимой является фигура бабочки (расположение эритематозных пятен на носу и щеках). Нередко эритематозные пятна бывают чрезвычайно яркими, красными (как после солнечного ожога), отечными;

## Поражение кожи и слизистых оболочек

- 2. при хроническом течении системной красной волчанки эритематозные очаги характеризуются инфильтрацией, гиперкератозом, шелушением и рубцовой атрофией кожи;
- 3. люпус-хейлит - выраженное покраснение губ с сероватыми чешуйками, корочками, эрозиями, с последующим развитием очагов атрофии на красной кайме губ;

## Поражение кожи и слизистых оболочек

- 4. капилляриты - в области подушечек пальцев, на ладонях, подошвах имеются красные отечные пятна с телеангиэктазиями, атрофией кожи;
- 5. энантема слизистой оболочки полости рта - участки эритемы с геморрагиями и эрозиями;
- 6. буллезные, узловатые уртикарные, геморрагические высыпания, сетчатое ливедо с изъязвлениями кожи;

## Поражение кожи и слизистых оболочек

- 7. трофические нарушения - сухость кожи, выпадение волос, ломкость, хрупкость ногтей;
- 8. на слизистой оболочке полости рта и носа - эрозивные, язвенные очаги, белесоватые бляшки, эритематозные пятна, возможна перфорация перегородки носа;

## Поражение кожи и слизистых оболочек

- 9. при подострой кожной красной волчанке имеются кольцевидные высыпания с телеангиэктазиями, депигментацией в центре. Они располагаются на лице, шее, груди, конечностях. Подобные изменения кожи часто наблюдаются у больных с HLA DR3 и B8



# Поражение костно-суставной системы

- Поражение костно-суставной системы проявляется следующими признаками:
- боли в одном или нескольких суставах интенсивные и длительные;
- симметричный полиартрит с вовлечением проксимальных межфаланговых суставов кистей, пястно-фаланговых, запястно-пястных, коленных суставов;
- выраженная утренняя скованность пораженных суставов;
- развитие сгибательных контрактур пальцев рук вследствие тендинитов, тендовагинитов;
- формирование ревматоидноподобной кисти за счет изменений в периартикулярных тканях; эрозии суставных поверхностей нехарактерны (могут быть лишь у 5% больных);
- возможно развитие асептических некрозов головки бедренной кости, плечевой и других костей.

- Могут возникать большие трудности при дифференциальной диагностике суставного синдрома при системной красной волчанке и поражений суставов при ревматоидном артрите.

## *Отличие хронического полиартрита при системной красной волчанке от ревматоидного артрита (М. М. Иванова, 1994)*

<b>Признаки</b>	<b>Системная красная волчанка</b>	<b>Ревматоидный артрит</b>
Характер поражения суставов	Мигрирующий	Прогрессирующий
Утренняя скованность	Характерна	Выражена
Преходящие сгибательные контрактуры	Характерны	Нехарактерны
Деформация суставов	Минимальная, поздняя	Значительная
Механизм развития деформаций	Преимущественное поражение связочного аппарата и мышц	Деструкция суставных сухожильно-поверхностей
Нарушение функции	Незначительное	Значительное
Эрозии костей	Нехарактерны	Типичны
Анкилозы	Несвойственны	Характерны
Морфологическая картина	Подострый синовит с ядерной патологией	Хронический гиперпластический синовит с образованием паннуса
Ревматоидный фактор	Обнаруживается непостоянно, в низких титрах у 5-25% больных	Стойкий, в высоких титрах у 80% больных
Положительный LE-клеточный тест	У 86% больных	У 5-15% больных

## Поражение мышц

- Поражение мышц проявляется миалгиями, выраженной мышечной слабостью, иногда развивается полимиозит, подобный дерматомиозиту.

## Поражение легких

- Поражение легких проявляется следующими признаками:
- сухой или выпотной плеврит с болями в груди и выраженной одышкой при накоплении большого количества жидкости; как правило, наблюдается двусторонний плеврит;
- волчаночный пневмонит (легочный васкулит) характеризуется одышкой, сухим кашлем, иногда кровохарканьем; при рентгенологическом исследовании легких выявляются дисковидные ателектазы в нижних отделах, иногда видны инфильтративные тени. При хроническом течении люпус-пневмонита наблюдается поражение интерстициальной ткани легких с усилением легочного рисунка;
- синдром легочной гипертензии;
- возможна тромбоэмболия легочной артерии.

- **Поражение сердечно-сосудистой системы**
- Возможно развитие перикардита, но чаще всего наблюдается перикардит, обычно сухой, но иногда развивается тяжелый экссудативный перикардит. При высокой степени активности наблюдается диффузный миокардит, осложняющийся недостаточностью кровообращения.
- Поражение эндокарда (эндокардит Либмана-Сакса) наблюдается при перикардите и приводит к поражению клапанного аппарата сердца. Чаще формируется митральная недостаточность, реже - недостаточность клапана аорты. Пороки сердца дают при аускультации соответствующие шумы (систолический шум в области верхушки сердца при митральной недостаточности, диастолический шум над аортой при недостаточности клапана аорты). Бородавчатые наложения на клапанах могут определяться при эхокардиоскопии.
- Поражаются сосуды, преимущественно артерии среднего и мелкого калибра. Имеются сообщения о вовлечении в патологический процесс подключичной артерии, коронарных артерий, что может привести к развитию инфаркта миокарда. Достаточно часто наблюдаются тромбофлебиты поверхностных вен плеча, передней поверхности грудной клетки.

- **Поражение желудочно-кишечного тракта и печени**
- Больных беспокоят тошнота, рвота, отсутствие аппетита. Поражение пищевода проявляется его дилатацией, эрозивными изменениями слизистой оболочки. Нередко обнаруживаются изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Поражение сосудов брыжейки приводит к сильным болям в животе, преимущественно вокруг пупка (абдоминальный криз), ригидности мышц брюшного пресса.
- Поражение печени проявляется клиникой волчаночного гепатита (увеличение печени, желтуха различной выраженности, повышение содержания в крови аминотрансфераз).

# Поражение почек (люпус-нефрит)

- Согласно классификации ВОЗ, различают следующие морфологические варианты люпус-нефрита:
  - I - отсутствие изменений в биоптате;
  - II - мезангиальный нефрит;
  - III - очаговый пролиферативный гломерулонефрит;
  - IV - диффузный пролиферативный гломерулонефрит;
  - V - мембранозный гломерулонефрит;
  - VI - склерозирующий гломерулонефрит.
- Волчаночный нефрит проявляется следующими клиническими формами (М. М. Иванова, 1994):
  - быстро прогрессирующий волчаночный нефрит (тяжелый нефротический синдром, злокачественная артериальная гипертензия, быстрое развитие почечной недостаточности);
  - нефротическая форма гломерулонефрита (в отличие от неволчаночного нефрита, протеинурия менее выражена, чаще наблюдаются артериальная гипертензия и гематурия, менее выражена гиперхолестеринемия);
  - активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом (протеинурия больше 0.5 г/сут, микрогематурия, лейкоцитурия);
  - нефрит с минимальным мочевым синдромом - протеинурия меньше 0.5 г/сут, микрогематурия - единичные эритроциты в поле зрения, небольшая лейкоцитурия, артериальное давление нормальное.

- М. М. Иванова (1994) приводит следующие критерии активности люпус-нефрита:
- **Клинико-лабораторные критерии**
- Протеинурия 1 г/сут; эритроцитурия 10,000 в 1 мкл мочи; цилиндры гиалиновые и зернистые > 250 в 1 мкл мочи; повышение уровня креатинина в сыворотке крови; снижение клубочковой фильтрации.
- **Иммунологические критерии с иммуноморфологией**
- Низкий уровень СН50 в сочетании с высокими титрами антител к ДНК, резкое снижение содержания компонентов комплемента С3, С4; высокий уровень ЦИК; депозиты IgG и С3 на базальной мембране клубочков; депозиты IgG и С3 в дермоэпидермальном соединении.



- **Морфологические критерии активности нефрита**
- Фибриноидные изменения петель; фибриноидный некроз; гематоксилиновые тельца; полулуния; гиалиновые тромбы; интракапиллярная клеточная пролиферация; интерстициальная инфильтрация плазмоклеточная, лимфоцитарная; тромбоцитарные тромбы; артерииты, артериолиты.

# Поражение нервной системы

- Поражение нервной системы наблюдается почти у всех больных и обусловлено васкулитами, тромбозами, инфарктами и геморрагиями в различных отделах головного мозга. В последние годы большая роль в поражении нервной системы отводится антинейрональным антителам, которые поражают мембраны нейронов.
- Поражение нервной системы может иметь следующие клинические проявления: головные боли, психические расстройства, судорожный синдром (по типу височной эпилепсии), нарушение функции черепно-мозговых нервов, мононейропатии, полинейропатии, нарушение мозгового кровообращения (вследствие тромбозов, геморрагии). Редко наблюдается миелит.

# Клинические варианты СКВ

- ❖ В. А. Насонова (1972) выделяет варианты течения системной красной волчанки (острое, подострое, хроническое) по началу заболевания и дальнейшему прогрессированию.
- При остром течении начало болезни внезапное, температура тела высокая, характерны острый полиартрит с резкой болью в суставах, выраженные кожные изменения, тяжелые полисерозиты, поражение почек, нервной системы, трофические нарушения, похудание, резкое увеличение СОЭ, панцитопения, большое количество LE-клеток в крови, высокие титры АНФ. Длительность заболевания 1-2 года.
- Подострое течение характеризуется постепенным развитием, суставным синдромом, нормальной или субфебрильной температурой тела, кожными изменениями. Активность процесса в течение значительного времени минимальная, ремиссии продолжительны (до полугода). Однако постепенно процесс генерализуется, развивается множественное поражение органов и систем.
- Хроническое течение проявляется моно- или малосиндромностью в течение многих лет. Общее состояние долго остается удовлетворительным. На ранних этапах наблюдаются кожные изменения, суставный синдром. Процесс медленно прогрессирует, и в дальнейшем поражаются многие органы и системы.

# Диагностические критерии

## Диагностические критерии системной красной волчанки по В. А. Насоновой (1972).

### ■ Большие диагностические критерии

- «Бабочка» на лице;
- люпус-артрит;
- люпус-пневмонит;
- LE-клетки в крови (в норме - отсутствуют; до 5 на 1000 лейкоцитов - единичные, 5-10 на 1000 лейкоцитов - умеренное количество, больше 10 - большое количество);
- АНФ в большом титре;
- аутоиммунный синдром Верльгофа;
- Кумбс-положительная гемолитическая анемия;
- люпус-нефрит;
- гематоксилиновые тельца в биопсийном материале: набухшие ядра погибших клеток с лизированным хроматином;
- характерная патоморфология в удаленной селезенке («луковичный склероз» - слоистое кольцевидное разрастание коллагеновых волокон в виде муфты вокруг склерозированных артерий и артериол) или при биопсиях кожи (васкулиты, иммунофлюоресцентное свечение иммуноглобулинов на базальной мембране в области дермоэпидермального стыка), почки (фибриноид капилляров клубочков, гиалиновые тромбы, феномен «проволочных петель» - утолщенные, пропитанные плазменными белками базальные мембраны гломерулярных капилляров), синовии, лимфатического узла.

# Малые диагностические критерии

- Лихорадка более 37.5 °С в течение нескольких дней;
- немотивированная потеря массы (на 5 кг и более за короткое время) и нарушение трофики;
- капилляриты на пальцах;
- неспецифический кожный синдром (многоформная эритема, крапивница);
- полисерозиты - плеврит, перикардит;
- лимфаденопатия;
- гепатоспленомегалия;
- миокардит;
- поражение ЦНС;
- полиневрит;
- полимиозиты, полимиалгии;
- полиартралгии;
- синдром Рейно;
- увеличение СОЭ (свыше 20 мм/ч);
- лейкопения (меньше  $4 \times 10^9/\text{л}$ );
- анемия (гемоглобин меньше 100 г/л);
- тромбоцитопения (меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$ );
- гипергаммаглобулинемия (более 22%);
- АНФ в низком титре;
- свободные LE-тельца;
- стойко положительная реакция Вассермана;
- измененная тромбоэластограмма.

- Диагноз системной красной волчанки достоверен при сочетании трех больших признаков, причем один обязательный - наличие «бабочки», LE-клеток в большом количестве или АНФ в высоком титре, гематоксилиновых телец. При наличии только малых признаков или при сочетании малых признаков с люпус-артритом диагноз системной красной волчанки считается вероятным.
- Следует учитывать также диагностические критерии АРА. Наличие 4-х признаков из 11 делает диагноз системной красной волчанки достоверным.

# Лабораторные данные при СКВ

- Общий анализ крови: почти у всех больных значительное повышение СОЭ, более чем у половины - лейкопения со сдвигом в формуле крови до промиелоцитов, миелоцитов и юных в сочетании с лимфопенией, довольно часто - гипохромная анемия, в редких случаях развивается гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, может иметь место тромбоцитопения. Патогномонично определение большого количества LE-клеток. LE-клетки - это зрелые нейтрофилы, цитоплазма которых почти целиком заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита, собственное ядро при этом оттеснено к периферии (диагностически значимо обнаружение не менее 5 LE-клеток на 1000 лейкоцитов). LE-клетки образуются при наличии антител, реагирующих с комплексом ДНК-гистон и комплемента.
- Единичные волчаночные клетки встречаются и при других заболеваниях. Могут определяться также свободно лежащие разрушенные ядра лейкоцитов (гематоксилиновые, волчаночные тельца), иногда окруженные лейкоцитами - феномен розетки!

# Диагностические критерии системной красной волчанки, ACR (1982), обновленные ACR (1997)

Критерий	Значение
Высыпания на скулах и щеках	Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся над кожей, не затрагивающая носогубные складки
Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнятые пятна с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками, со временем развиваются атрофические рубцы
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате необычной реакции на солнечный свет - необходима запись в истории болезни или же фотосенсибилизация должна наблюдаться врачом
Изъязвления в полости рта	Изъязвления в полости рта или носоглотке, обычно болезненные, должны наблюдаться врачом
Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, с болезненностью, припуханием или выпотом
Серозит	Плеврит - плевритические боли или шум трения плевры, выслушивается врачом или имеются инструментальные доказательства плеврального выпота или Перикардит - документированный инструментально или выслушиваемый врачом шум трения перикарда



# Диагностические критерии системной красной волчанки, ACR (1982), обновленные ACR (1997)

Критерий	Значение
Почечные нарушения	Стойкая протеинурия более 0.5 г/сут или цилиндрурия (эритроцитарные, зернистые, смешанные)
Неврологические нарушения	Судороги, припадки - при отсутствии приема некоторых препаратов или каких-либо известных нарушений метаболизма (уремия, кетоацидоз, электролитный дисбаланс) или психозы (при тех же условиях)
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом или лейкопения (< 4000 в 1 мкл в двух или более анализах) или лимфопения (< 1500 клеток в 1 мкл в двух или более анализах) или тромбоцитопения (< 100,000 в 1 мкл)
Иммунологические нарушения	Положительные LE-тест или повышенные титры антител к нативной ДНК или антитела к антигену Смита (он содержит U <sub>1</sub> рибонуклеопротеин-эпитоп и несколько других насыщенных уридином рибонуклеопротеинов). Положительная находка к антифосфолипидиных антител, что базируется на: <ul style="list-style-type: none"><li>• патологических уровнях в сыворотке антикардиолипиновых антител IgG или IgM</li><li>• положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов.</li><li>• ложно-положительные реакции на сифилис в течение не менее 6 месяцев</li></ul>
Антиядерные антитела	Повышенные титры АНАТ, выявляемые с помощью иммунофлюоресценции при отсутствии приема препаратов, способных индуцировать волчаночноподобный синдром

- *Примечание:* дискоидные очаги волчанки - кожная (не генерализованная) форма волчанки, проявляющаяся отдельными очагами поражениями кожи на открытых участках тела - лице, шеи, ушных раковинах, губах. Для дискоидной красной волчанки характерны три кардинальных признака: эритема, гиперкератоз (шелушение кожи), атрофия.

- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови: гиперпротеинемия и диспротеинемия, главным образом за счет гипергаммаглобулинемии. В  $\gamma$ -глобулиновой фракции находится волчаночный фактор, ответственный за образование LE-клеток, и другие антикуклярные факторы. Выражены биохимические признаки воспаления: повышено содержание сиаловых кислот, фибрин, серомукоида, гаптоглобина появляется С-реактивный протеин.

- **Иммунологические исследования крови:** криопреципитины, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор (АНФ).
- Антитела к ДНК определяются реакцией пассивной гемагглютинации, в которой бараньи эритроциты нагружены ДНК, а также методом радиоиммунного связывания меченной по йоду нДНК и иммунофлюоресценции.
- У 30-40% больных определяются антитела к антигену Смита (разновидность антинуклеарных антител).
- АНФ является IgG, направленным против ядер клеток больного, определяется иммунофлюоресцентным методом.
- В качестве антигенного материала берут срезы крысиной печени, богатой ядрами, на которые наслаивают сыворотку больного и меченые флюоресцином антиглобулины.
- Для СКВ наиболее характерно периферическое, краевое свечение, обусловленное наличием антител к ДНК, и высокий титр этой реакции, более 1:1000.
- Целесообразно исследование комплемента СН50 и его компонентов, снижение которых коррелирует с активностью люпус-нефрита.
- Нередко имеет место снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, в том числе Т-супрессоров, и гиперфункционирование В-лимфоцитов, гипер- и дисиммуноглобулинемия (увеличение содержания в крови IgG, IgM).
- С помощью специальных методов выявляют антитела к лейкоцитам (гранулоцитам, В-клеткам, Т-клеткам), тромбоцитам.

- Серологические исследования крови - возможна положительная реакция Вассермана.
- Исследование биопсийного материала почек, кожи, лимфатических узлов, синовиии выявляет характерные гистологические изменения: патологию ядер, волчаночный гломерулонефрит, васкулиты, дезорганизацию соединительной ткани, положительные результаты иммунофлюоресценции.

- Достаточно часто в сыворотке крови больных системной красной волчанкой обнаруживаются:
  - антитела к факторам свертывания VIII, IX и XII (повышают риск кровотечений и вызывают тромбоцитопению);
  - антитела к фосфолипидам (задерживают выделение простациклина из эндотелия, что повышает агрегацию тромбоцитов и предрасполагает к тромбозам).

- Исследование спинномозговой жидкости (при поражении нервной системы): повышение содержания белка (0.5-1 г/л), плеоцитоз, повышение давления, снижение содержания глюкозы, увеличение уровня IgG (концентрация его выше 6 г/л всегда указывает на поражение ЦНС при системной красной волчанке).
- Компьютерная томография головного мозга: при поражении нервной системы выявляются небольшие зоны инфаркта и геморрагии в головном мозге, расширение борозд, церебральная атрофия через 5.5 лет от начала системной красной волчанки, кисты головного мозга, расширение подпаутинных пространств, желудочков и базальных цистерн.

- Рентгенография суставов: эпифизарный остеопороз преимущественно в суставах кистей, реже - в запястно-пястных и лучезапястных суставах, истончение субхондральных пластинок, мелкие узурсы суставных костей (лишь в 1-5% случаев) с подвывихами.
- Биопсия синовиальной оболочки: острый или подострый синовит с «бедной» клеточной реакцией, значительной ядерной патологией и обнаружением гематоксилиновых телец.
- Исследование синовиальной жидкости: жидкость прозрачная, вязкая, с небольшим числом лейкоцитов и преобладанием мононуклеарных клеток.