



СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

lupus erythematosus

Зав каф терапии и ОВП с Курсом
гериатрии ИДПО БГМУ
Проф. Сафуанова Г.Ш.

2020

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

- системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

Этиология СКВ

В развитии СКВ предполагается:

- -пусковая роль **РНК - вирусов**
- -**генетическая предрасположенность**
- **повышение активности метаболизма эстрогенов** .
- Проявлению СКВ способствует целый ряд неспецифических факторов - инсоляция, неспецифическая инфекция, введение сывороток, прием некоторых лекарственных средств, стресс.

Эпидемиология

- 4-250 случаев на 100 000 населения в год
- Наиболее часто развивается у женщин репродуктивного возраста:

- в пубертатный период
- во время беременности
- в послеродовом периоде

Соотношение **мужчин : женщин 1 : 10** , у **детей 1 : 3**

- Пик заболеваемости в возрасте 15-25 лет
- Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции

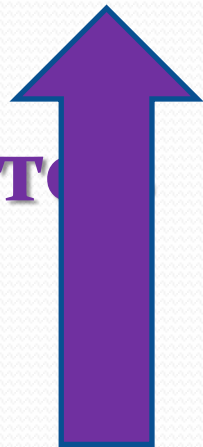
ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА СКВ

нарушения иммунорегуляции



**ослабление супрессорной
активности Т-лимфоцитов**

**усиление активности В-лимфоцитов
с образованием антител к ДНК и
фосфолипидам**



ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА СКВ

АТ+АГ= ЦИК



**Фиксация в эндотелии сосудов,
органах и тканях**



**Развитие иммунокомплексного
воспаления**

Классификация СКВ

По течению:

- **Острое** (быстрое развитие мультиорганных проявлений, включая поражение почек и ЦНС, и высокой иммунологической активностью)
- **Подострое** (возникают конституциональные симптомы, неспецифическое поражение кожи и суставов, с волнообразным течением с периодическими обострениями и развитием полиорганной симптоматики в течение 2-3 лет с момента первых)
- **Первично-Хроническое** (превалирует один или несколько симптомов: поражения кожи, полиартрит, гематологические нарушения, АФС)

Классификация СКВ

По активности:

- Низкая (I)
 - Средняя (II)
 - Высокая (III)
- или
- ремиссия (0)

Определяется по специальным шкалам включающих в себя лихорадку, похудание, утомляемость, поражения кожи, суставов, внутренних органов, лабораторные показатели (*SLAM* и *SLEDAI*)

Классификация СКВ

Кроме того, в диагнозе указывается клинико-морфологические изменения и синдромы

Например:

- *СКВ, подострое течение, активность высокая, лихорадка, лимфоаденопатия, лейкопения, люпус-нефрит, ХБП 3*
- *СКВ, хроническое течение, активность умеренная, полиартрит, антифосфолипидный синдром.*

Клиническая картина СКВ

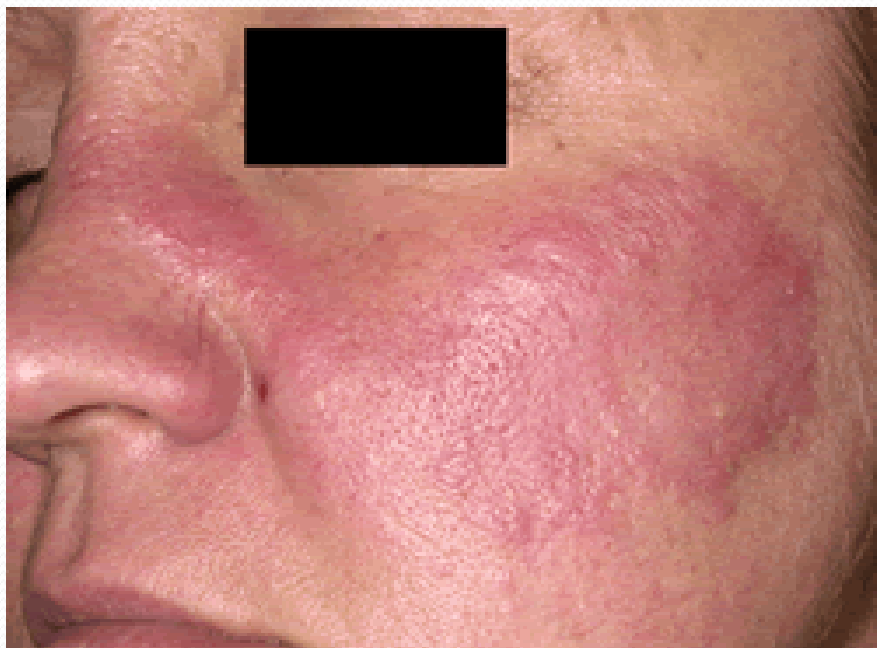
Конституциональные симптомы:
слабость, снижение массы тела,
лихорадка, анорексия – отражают
активность воспалительного
процесса

Поражения кожи



- **Эритема по типу «бабочки» (покраснение на щеках и в области спинки носа).**

Поражения кожи



Поражения кожи



- **Дискоидные очаги** дефекты кожи с гиперемированными краями, инфильтрацией, рубцовой атрофией и депигментацией в центре , закупоркой кожных фолликулов и телеангиэктазиями

Дискоидная волчанка



Поражения кожи

- **Фотосенсибилизация** или **повышенная чувствительность к свету** — **кожные высыпания** в результате **необычной реакции на солнечный свет**



ФОТОДЕРМАТИТ



Поражение кожи

- Подострая кожная красная волчанка
- Алопеция
- Панникулит
- Васкулит (пурпура, крапивница, околоногтевые или подногтевые микроинфаркты)
- Сетчатое ливедо (состояние кожи, характеризующееся ее неравномерной синюшной окраской)

СЕТЧАТОЕ ливедо (livedoreticularis)



Поражения слизистых оболочек

Хейлит и безболезненные эрозии на слизистой оболочке полости рта обнаруживают у трети больных



Поражение суставов

- **Артралгии**
- **Артрит** (чаще симметричный, мелких суставов кистей, утренняя скованность нехарактерна)
- **Волчаночный артрит (Жакку)**-симметричный неэрозивный полиартрит, чаще мелких суставов кистей, лучезапястных суставов.
- **Асептический некроз** чаще головки бедренной и плечевой костей

волчаночный артрит (артрит Жакку)



Поражения легких

- **Плеврит**, сухой или выпотной, чаще двусторонний, наблюдают у 20-40% больных
- **Люпус-пневмонит** особенность процесса в виде малопродуктивного кашля в сочетании с медленно прогрессирующей одышкой и изменениями легких при рентгенологическом исследовании;
- **Синдром легочной гипертензии** редко при рецидивирующих ТЭЛА при АФС

Поражения сердца и сосудов

- **Перикардит** (обычно сухой, на фоне активности) у 20-50% больных
- **Миокардит** проявляется нарушениями ритма и проводимости
- **Эндокардит** поражает чаще митральный, также аортальный, трикуспидальный клапан. Протекает бессимптомно.
- **Коронариит** – воспаление коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда
- Для СКВ характерно раннее ускоренное развитие атеросклероза

Поражение почек

- Встречается у 50-80 %
- **Люпус-нефрит** может протекать от невыраженной протеинурии до быстро прогрессирующего диффузного гломерулонефрита и нефротического синдрома.
- **Синдром артериальной гипертензии**
- **Синдром почечной недостаточности**

Клинические формы ВН

Формы волчаночного нефрита (по И.Е.Тареевой):

1. Быстро прогрессирующий
2. Нефрит с нефротическим синдромом
3. Нефрит с выраженным мочевым синдромом
4. Нефрит с минимальным мочевым синдромом, или субклиническая протеинурия

- **Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит** – проявляется тяжелым нефротическим синдромом (отеки, белок в моче, нарушение свертываемости крови и снижение уровня общего белка в крови), злокачественной артериальной гипертензией и быстрым развитием почечной недостаточности;
- **Нефрит с нефротическим синдромом** проявляется белком и кровью в моче в сочетании с артериальной гипертензией;
- **нефрит с мочевым синдромом** (проявляется белком в моче более 0,5 г в сутки, небольшим количеством крови в моче и лейкоцитами в моче);
- **Нефрит с минимальным мочевым синдромом** (проявляется белком в моче менее 0,5 г в сутки, единичными эритроцитами и лейкоцитами в моче).

Поражение нервной системы

- **Головная боль**, чаще мигренозного характера, резистентная к анальгетикам
- **Судорожные припадки**
- **Поражение черепных нервов(2)**
- **Инсульты**
- **Периферическая нейропатия**
(чувствительная и двигательная)
- **Острый психоз**
- **Органический мозговой синдром**
(эмоциональная лабильность, депрессия, нарушение памяти, слабоумие)

Лабораторные исследования:

- **ОАК(неспецифично):** увеличение СОЭ,лейкопения, тромбоцитопения(АФС), гипохромная анемия, увеличение СРБ
- **ОАМ:** протеинурия, гематурия, лейкоцитурия

Иммунологические исследования:

- АНФ
- АНА- антитела к двухспиральной(нативной) ДНК
- АТ к гистонам(лекарственная волчанка)
- Anti-SM(у 10-30%)
- АТ к АГ Ro\SS-A ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, С. Шегрена, легочным фиброзом.
- АФЛ, ложноположительная реакция Вассермана, волчаночный антикоагулянт и АКЛ- маркеры АФС.
- LE- клетки, ЦИК, РФ- могут обнаруживаться, но клиническое значение невелико

Инструментальные:

- рентгенография, УЗИ суставов, денситометрия
- рентгенография не реже 1 раза в год,
- ЭХО для диагностики легочной гипертензии, функц. Тесты
- ССС-ЭКГ, ЭХО и др.
- ЖКТ- ФГДС, УЗИ ОБП

Диагностические критерии СКВ

11 критериев СКВ

**для постановки диагноза
требуется не менее 4**

Диагностические критерии СКВ

1. Эритема на щеках, «бабочка»
2. Дискоидные очаги
3. Фотосенсибилизация
4. Язвы в полости рта или носа
5. Неэрозивный артрит
6. Серозиты (плеврит или перикардит)

Диагностические критерии СКВ

7. Персистирующая протеинурия более 0,5 г за сутки в ОАМ или цилиндрурия
8. Судороги и/или психозы
9. Гемолитическая анемия или лейкопения или тромбоцитопения
10. Наличие LE-клеток или антител к ДНК или ложноположительная реакция Вассермана
11. Наличие АнтиНуклеарногоФактора

Определение активности СКВ по шкале SELENA- SLEDAI (Обвести балл, соответствующий проявлению, имевшему место на момент осмотра или в течении 10 предшествовавших осмотру дней)

- Оценка активности заболевания с использованием любых валидированных индексов активности СКВ
 - оценка степени повреждения органов
 - оценка качества жизни пациента
 - наличие сопутствующих заболеваний
 - токсичность препаратов

Таблица 11.4. Оценка активности системной красной волчанки по шкале SLEDAI-2K

Баллы	SLEDAI-счет	Симптомы	Определение
8	—	Эпилептический приступ	Недавно возникший. Следует исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	—	Психоз	Нарушение способности выполнять действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, беспокойность мышления, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженная алогичность мышления, странное дезорганизованное или кататоническое поведение. Следует отличать от подобных состояний, вызванных урегией или лекарственными препаратами
8	—	Органические мозговые синдромы	Нарушения умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими симптомами, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум два из следующих: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Следует исключить вероятность метаболических, инфекционных и лекарственных воздействий
8	—	Зрительные нарушения	Изменения на сетчатке (включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморагии в сосудистой оболочке) или неврит зрительного нерва. Следует отличать от нарушений, вызванных гипертонией, инфекцией, лекарственными воздействиями
8	—	Нарушение функций черепно-мозговых нервов	Впервые возникшие чувствительные или двигательные расстройства, обусловленные поражением черепно-мозговых нервов
8	—	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не поддающаяся лечению наркотическими анальгетиками
8	—	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее нарушение мозгового кровообращения. Следует отличать от нарушений, возникших вследствие атеросклероза
8	—	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, геморагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	—	Артрит	Боли и признаки воспаления (болезненность, припухлость, выпот) в двух и более суставах

Таблица 11.4. Окончание

Баллы	SLEDAI-счет	Симптомы	Определение
4	—	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем КФК/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	—	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	—	Гематурия	>5 эритроцитов в п/зр. Следует исключить гематурию, обусловленную мочекаменной болезнью, инфекциями и другими причинами
4	—	Протеинурия	>0,5 г/сут
4	—	Лейкоцитурия	>5 лейкоцитов в п/зр. Следует исключить вероятность инфекционных причин лейкоцитурии
2	—	Эритематозные высыпания	Возникновение или рецидив типичных высыпаний
2	—	Алопеция	Повышенное очаговое или диффузное выпадение волос
2	—	Язвы слизистой оболочки	Изъязвление слизистой оболочки полости рта или носа
2	—	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры или выпотом или утолщение плевры
2	—	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое или эхографическое подтверждение
2	—	Низкий комплемент	Падение уровня CH50, C3 или C4 ниже нижней границы нормы (по данным тестирующей лаборатории)
2	—	Повышенные уровни анти-ДНК	>25% связывания по методу Фарра (Farr) или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	—	Лихорадка	>38 °С, следует исключить инфекционные причины
1	—	Тромбоцитопения	<100 000/мм ³ , следует исключить фактор лекарственного воздействия
1	—	Лейкопения	<3 000/мм ³ , следует исключить фактор лекарственного воздействия

Пример диагноза

- СКВ, острое течение, активность 3, поражение почек (люпус-нефрит с нефротическим синдромом и сохранной функцией почек), кожи и слизистых оболочек (фотосенсибилизация, «бабочка», язвенный стоматит), суставов (мигрирующий полиартрит), серозных оболочек (плеврит, перикардит), гематологическими нарушениями (лейкопения). Двусторонняя нижнедолевая пневмония. ДН I

лечение

Цели:

- **Достижение клинико-лабораторной ремиссии**
- **Предотвращение поражения жизненно важных органов и систем в первую очередь – почек и ЦНС**
- **Улучшение качества жизни больных**

Показания к госпитализации:

- Лихорадка неясного генеза(инф. осложнения одна из главных причин смерти при СКВ)
- Боли в грудной клетке
- Симптомы поражения ЦНС
- Выраженная тромбоцитопения
- Активные формы волчаночного нефрита
- Острый пневмонит или легочное кровотечение

Общие рекомендации

- Избегать длительного пребывания на солнце
- Относительно противопоказаны прививки, КОКи, плановые и косметические операции
- Профилактика инфекции
- Исключение хронических интоксикаций
- Поддержание идеальной массы тела

Медикаментозное лечение(EULAR)

- **Глюкокортикоиды** пероральные дозировки
- Низкие 10-20мг/сут
Средние 20-40 мг/сут в теч. 4 недель с постепенным снижением до поддерживающей дозы
Высокие 40-60 или 1 мг/кг/сут
Поддерживающая доза 5-10 мг\сут
- **Пульс – терапия** введение 500-1000 мг в/в капельно метилпреднизолона в течении 30 мин 3 дня подряд
- **Гидроксихлорохин** при поражении кожи, суставов- Плаквенил 200-400 мг\сут

Медикаментозное лечение

- **Цитотоксические препараты (Циклофосфамид)** препарат выбора при волчаночном нефрите и поражении ЦНС
 - Пероральный прием препарата в дозе 1-2 мг/кг/сут
 - Интермиттирующее в/в болюсное введение высоких доз препарата (пульс-терапия) 500-1000мг/кв.м
- Основные побочные эффекты: подавление костномозгового кроветворения, алопеция, инфекции, бесплодие, геморрагический цистит.
- Метотрексат** при рефрактерном волчаночном артрите (10-20 мг/нед)
- Мофетила микофенолат (ММФ)**
- Азатиоприн**
- Плазмаферез** показан при цитопении, васкулите, поражении ЦНС.
- НПВС** в стандартных дозировках для лечения серозитов, артритов, лихорадки

- **Внутривенное введение иммуноглобулина**
- (сандоглобулин, иммуноглобулин человека нормальный):
- Блокада Fc-рецепторов и Fc-зависимого синтеза аутоантител,
- Антиидиотипическая активность,
- Модуляция активности T-лимфоцитов и синтеза цитокинов,
- Изменение структуры и растворимости циркулирующих иммунных комплексов.
- **Применение иммуноглобулинов внутривенно - метод выбора при выраженной стойкой тромбоцитопении, при резистентности к терапии люпус-нефрита.**
Рекомендуется введение препарата в дозе 400-500 мг/кг в сутки в течение 3-5 последовательных дней. затем 1 раз в месяц в течение 6-12 месяцев

ГИБП:

- У больных СКВ с высокой иммунологической и клинической активностью (высокий уровень анти-ДНК, снижение C3 и C4 компонентов комплемента, SLEDAI 6-10 баллов), без клинических признаков активного волчаночного нефрита и поражения ЦНС рекомендуется применение:
- **анти-BLyS терапии (Белимумаб)** по 10 мг\кг ежемесячно (рекомендации FDA, 2011 г. уровень доказательности A). Белимумаб назначается больным СКВ с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, неактивным волчаночным нефритом (протеинурия \leq 2г), с не критическим уровнем анемии, тромбоцитопении, лейкопении, с частым развитием обострений и с зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, высоким риском развития осложнений терапии (повреждения органов), инфекций.
- Первые 3 инфузии по 10 мг\кг веса назначаются в стационаре (0-14-28 день) и далее в амбулаторных условиях ежемесячно в течение не менее 6 месяцев.

ГИБП

- Белимумаб - стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также известен как BAFF и TNFSF13). Принадлежит к группе лигандов семейства фактора некроза опухоли (ФНО). Оказывает подавляющее апоптоз В-лимфоцитов действие и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин.
- У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) наблюдается избыточная экспрессия BLyS. Существует корреляционная связь между степенью активности СКВ и уровнем BLyS в плазме крови. **Белимумаб** - полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG λ , которые специфически связываются с растворимым BLyS человека и подавляют его биологическую активность.

ПРОГНОЗ

- **Выживаемость в течение 10 лет после установления диагноза составляет 80%, через 20 лет – 60%.**
- **К факторам, связанным с неблагоприятным прогнозом, относят поражение почек, артериальную гипертензию, мужской пол, начало заболевания до 20 лет, АФС, высокую активность, присоединение инфекции, осложнения терапии.**

- 
- **Спасибо за внимание!**