

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«Системная красная волчанка»

Выполнил: Ординатор 1 года обучения

Цупинин А.Е.

Красноярск

2023

## Содержание

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Введение .....                     | 3  |
| Диагностика.....                   | 3  |
| Клинические проявления.....        | 4  |
| Дифференциальная диагностика ..... | 7  |
| Классификация .....                | 8  |
| Лечение .....                      | 9  |
| Литература .....                   | 12 |

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов.

Патогенез заболевания до конца неизвестен, участвуют как врожденные (гиперпродукция интерферона 1 типа), так и приобретенные иммунные реакции. Наличие генетической предрасположенности и воздействие факторов внешней среды приводят к нарушению иммунной толерантности и запуску иммунных реакций, направленных на неконтролируемую активацию В-лимфоцитов с гиперпродукцией ими аутоантител против компонентов ядра. Повреждение тканей, вызванное аутоантителами, отложением иммунных комплексов и гиперпродукцией цитокинов, может происходить в почках, сердце, сосудах, центральной нервной системе (ЦНС), коже, легких, мышцах и суставах, определяя мультисистемное поражение и многообразие клинических проявлений СКВ.

## Диагностика

Жалобы пациента с подозрением на СКВ (по частоте встречаемости в дебюте): боли в суставах, мышцах, общая слабость, снижение массы тела, необъяснимая лихорадка, боли в грудной клетке при глубоком дыхании, усиленное выпадение волос, увеличение лимфатических узлов, периодически высыпания на коже, повышенная чувствительность к солнцу, изменение цвета кожи пальцев кистей или стоп на холоде или при стрессе, припухание (отеки) ног и/или области вокруг глаз, гематологические нарушения. Для диагностики СКВ недостаточно наличия одного симптома заболевания или одного выявленного лабораторного изменения — диагноз устанавливают на основании клинических проявлений заболевания, данных лабораторных, инструментальных методов исследования, входящих в классификационные критерии заболевания.

При подозрении на СКВ необходимо проведение следующих исследований:

- клинический анализ крови с определением СОЭ, содержания лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой) и тромбоцитов;
- иммунологический анализ крови с определением АНФ, при его положительном результате — определение концентрации анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ, С3 и С4 компонентов комплемента;
- общий анализ мочи, при выявлении протеинурии — измерение уровня белка в моче за 24 часа или определение отношения белок/креатинин;
- рентгенография органов грудной клетки;

- электрокардиография (ЭКГ);
- эхокардиография (ЭХО-КГ).

### Клинические проявления

СКВ может дебютировать одним или двумя симптомами, для развернутой картины болезни характерно полиорганное поражение. Конституциональные симптомы – слабость, снижение массы тела, лихорадка, анорексия – типичные проявления СКВ, нередко встречающиеся в дебюте заболевания; отражают активность патологического процесса.

Поражение кожи и ее дериватов.

Острое активное поражение кожи:

- фотосенсибилизация - повышенная чувствительность к инсоляции, встречается у 40% пациентов, при этом разнообразные кожные изменения (классические эритематозные, папулезные) возникают на открытых участках тела (лицо, воротниковая зона спины, область «декольте», верхние конечности). Изменения должны быть стойкими (несколько дней, недель), спонтанное разрешение наблюдается редко;
- эритема лица в форме «бабочки» (частота 50-60%) – стойкие высыпания на спинке и крыльях носа, скулах. Следует различать типичную волчаночную «бабочку» с телеангиэктазиями (расширение сосудов кожи без признаков воспаления) и сосудистой нестойкой эритемой лица в виде румянца, довольно часто встречающейся у здоровых людей, возникающей в жарком, душном помещении, при волнении, после воздействия ветра, мороза, солнца, но проходящей самостоятельно в течение суток;
- макулопапулезная и буллезная сыпь;
- токсический эпидермальный некролиз (встречается редко);
- эритема околоногтевых валиков.

Хроническая кожная волчанка:

- подострая кожная красная волчанка - яркие стойкие, распространенные, с тенденцией к слиянию, кольцевидные или папуло-сквамозные (псориазоформные) эритематозные высыпания, возникающие на открытых участках тела после инсоляции;
- дискоидные очаги встречается у 25% больных, может быть локализованной – выше шеи и генерализованной – выше и ниже шеи, характерные признаки – эритема, инфильтрация, гиперкератоз и атрофия кожи с депигментацией, рубцами. Поражаются чаще всего лицо, ушные раковины, волосистая часть головы;
- капилляриты – отечная эритема с мелкоточечными геморрагиями на подушечках пальцев рук, ладонях, подошвах стоп, сопровождающаяся болью, ощущением жжения, зудом;

- панникулит – редкая форма кожного поражения, проявляется плотными болезненными подкожными инфильтратами на лице, волосистой части головы, конечностях, после разрешения «узлов» могут оставаться вдавления, участки гиперпигментации;
- сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) - неравномерная синюшная окраска кожи за счет сетчатого или древовидного рисунка просвечивающих кровеносных сосудов. Чаще наблюдается при антифосфолипидном синдроме (АФС).

Алопеция (выпадение волос) – частый (24-70%), но неспецифический признак СКВ, может быть генерализованной (волосистая часть головы, брови, ресницы, подмышечные впадины) и очаговой в виде «симптома обломанных волос». Поражение слизистых оболочек обнаруживают у трети больных СКВ и включает хейлит (воспаление красной каймы губ - гиперемия, болезненные трещины, язвы, корки) и безболезненные эрозии на слизистой оболочке полости рта (небо, щеки, язык) и носовой полости.

#### Поражение суставов и мышц

- Артралгии развиваются практически у всех больных.
- Артрит - нестойкий, мигрирующий, рецидивирующий, неэрозивный полиартрит, может затрагивать как крупные, так и мелкие суставы. Утренняя скованность нехарактерна.
- Хронический волчаночный артрит характеризуется стойкими деформациями и контрактурами, напоминающими поражение суставов при ревматоидном артрите («шея лебедя», латеральная девиация).
- Асептический некроз, чаще тазобедренных суставов.
- Вовлечение связочного аппарата (тендиниты, теносиновиты) приводит к формированию преходящих сгибательных контрактур.
- Поражение мышц проявляется миалгией и/или реже миозитом с проксимальной мышечной слабостью, повышением ферментов (КФК, АЛТ, АСТ).

#### Поражение легких

- Плеврит, сухой или выпотной, чаще двусторонний, встречается у 40-60% больных.
- Волчаночный пневмонит (интерстициальное поражение легких) – редкий (1-4%) и тяжелый вариант поражения легких.

#### Поражение сердечно-сосудистой системы

- Перикардит (экссудативный/адгезивный) встречается у 50% больных, главным образом, на фоне активной СКВ, часто в сочетании с плевритом.
- Миокардит развивается при высокой активности болезни, проявляется нарушениями ритма и проводимости.
- Эндокардит (небактериальный тромботический эндокардит Либмана-

Сакса) характеризуется утолщением створок митрального, реже аортального клапана. Частота - 11-43%, обычно протекает бессимптомно; его выявляют только при эхокардиографии (чаще обнаруживают при АФС).

- Коронариит. На фоне высокой активности СКВ возможно развитие васкулита коронарных артерий, и даже инфаркта миокарда. Для СКВ характерно раннее развитие атеросклеротического поражения сосудов.

#### Поражение почек

Волчаночный нефрит (ВН) развивается у 40-80% пациентов. Картина ВН разнообразна: от стойкой невыраженной протеинурии и микрогематурии до быстро прогрессирующего гломерулонефрита и терминальной стадии хронической почечной недостаточности. ВН определяется как персистирующая протеинурия  $\geq 0,5$  г/сут и/или выявление:  $>5$  эритроцитов,  $>5$  лейкоцитов или цилиндров в поле зрения в общем анализе мочи при отсутствии инфекции мочевых путей, либо как иммунокомплексный гломерулонефрит по данным биопсии почки.

#### Клинические формы ВН:

- субклиническая изолированная протеинурия –  $\geq 0,5$  г/сут;
- мочевого синдром (микрогематурия в сочетании с протеинурией  $< 3,5$  г/сут);
- 9
- нефритический синдром (острый или хронический) - отеки, артериальная гипертензия, протеинурия  $< 3,5$  г/л, микрогематурия;
- нефротический синдром - отеки, протеинурия  $> 3,5$  г/сут, гипопроteinемия, гипоальбуминемия +/- гиперхолестеринемия, с артериальной гипертензией и без неё;
- быстро прогрессирующий нефрит - протеинурия  $< 3,5$  г/сут, микро- или макрогематурия, быстро нарастающее повышение креатинина крови;

Для выбора тактики лечения с присоединением иммуносупрессивной терапии всем пациентам с ВН рекомендована биопсия почки (при отсутствии противопоказаний). Результаты биопсии оценивают по классификации ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2003) с определением морфологического типа нефрита (классы I-VI):

- класс I (минимальные изменения мезангиума),
- класс II (мезангиопролиферативный),
- класс III (очаговый пролиферативный),
- класс IV (диффузный пролиферативный),
- класс V (мембранозный),
- класс VI (нефросклероз).

## Поражение нервной системы

- Головная боль, чаще мигренозного характера, резистентная к ненаркотическим и даже наркотическим анальгетикам.
- Судорожные припадки (большие («grand mal»), малые («petit mal»), по типу височной эпилепсии).
- Поражение черепных нервов (в том числе, зрительных с развитием нарушений зрения).
- Инсульты, поперечный миелит (редко), хорей.
- Периферическая невропатия (симметричная чувствительная или двигательная), наблюдается у 10% больных СКВ. К ней относят множественный мононеврит (редко), синдром Гийена-Барре (очень редко).
- Острый психоз может быть проявлением как СКВ, так и развиваться на фоне лечения высокими дозами глюкокортикоидов (ГК).
- Органический мозговой синдром характеризуется эмоциональной лабильностью, эпизодами депрессии, нарушением памяти, слабоумием.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы наиболее часто встречается в дебюте заболевания, проявляется генерализованной лимфаденопатией, реже - спленомегалией. Данные симптомы коррелируют с активностью заболевания, нередко требуется дополнительное обследование для исключения онкогематологических заболеваний.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией (потеря плода в I и II триместрах беременности, преждевременные роды), реже тромбоцитопенией, 10 связанными с гиперпродукцией антител к фосфолипидам (аФЛ). АФС развивается у 20-30% больных СКВ.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика СКВ и других заболеваний должна быть основана на тщательном сборе анамнеза, детальном клиническом обследовании, проведении необходимых лабораторных и инструментальных методов диагностики, использовании стандартизованных критериев

| Заболевания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Иммуновоспалительные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Инфекционные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Неопластические                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезнь Шёгрена</li> <li>• Дерматомиозит</li> <li>• АФС</li> <li>•</li> </ul> <p>Недифференцированный артрит</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системные васкулиты</li> <li>• Синдром активации макрофагов</li> <li>• Аутоиммунная гемолитическая анемия</li> <li>• Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура</li> <li>• Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура</li> <li>• Саркоидоз</li> <li>• Фибромиалгия</li> <li>• Аутоиммунный гепатит</li> <li>• Аутоиммунный тиреоидит</li> </ul> | <p>Вирусные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Парвовирус В19</li> <li>• ЦМВ</li> <li>• ВИЧ</li> </ul> <p>Бактериальные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Treponema pallidum</i></li> <li>• <i>Borrelia burgdorferi</i></li> </ul> <p>Грибковые:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trichophyton infection</i></li> </ul> <p>Паразитарные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Toxoplasma spp</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезнь Кикучи</li> <li>• Болезнь Кастельмана</li> <li>• Т- и В-клеточные лимфомы</li> <li>• Хронические лейкозы</li> <li>• Плазмоцитомы</li> </ul> |

## Классификация

### Течение СКВ

Выделяют три варианта течения СКВ:

- рецидивирующе-интермиттирующее течение подразумевает от 2-х и более обострений СКВ по индексу SLEDAI-2K в течение одного года;
- хроническое активное течение - персистирующая активность заболевания в течение одного года (SLEDAI-2K  $\geq 6$  баллов);
- ремиссия СКВ - полное отсутствие клинических проявлений СКВ в течение одного года при возможном незначительном увеличении уровня анти-дс-

ДНК, снижении С3 или С4 компонентов комплемента (SLEDAI-2K 0-4 балла за счет иммунологических составляющих индекса).

### Активность СКВ

Выделяют 5 степеней активности заболевания по индексу SLEDAI-2K. При оценке активности по индексу SLEDAI-2K необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней.

Выделяют 5 степеней активности СКВ по значению SLEDAI-2K:

- нет активности (0 баллов);
- низкая активность (1-5 баллов);
- средняя степень активности (6-10 баллов);
- высокая степень активности (11-19 баллов);
- очень высокая степень активности (более 20 баллов)

### Лечение

Лечение пациентов с СКВ должен проводить врач-ревматолог (в виде исключения – врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением, по необходимости, специалистов других медицинских специальностей, и оно должно основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

В зависимости от клинических проявлений и активности заболевания лечение должно быть максимально индивидуализированным.

Динамика только лабораторных (особенно иммунологических) показателей не является основанием для коррекции терапии

### Обучение пациентов

Терапия пациентов с СКВ проводится в течение всей жизни, в связи с этим очень важен контакт с больным. Следует убедить больного в необходимости длительного лечения, соблюдения рекомендаций, научить распознавать как можно раньше признаки обострения болезни и побочного действия лекарств.

### Цели лечения

- достижение ремиссии или низкой активности заболевания;
- предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь – почек, ЦНС;
- снижение риска коморбидных заболеваний;
- улучшение качества жизни.

## Немедикаментозное лечение

Общие рекомендации. Необходимо избегать факторов, которые могут спровоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляции, немотивированный прием медикаментов, не следует принимать пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела. У больных СКВ повышен риск развития инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность.

## Медикаментозное лечение

|                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Воздействие на иммунные процессы: <ul style="list-style-type: none"><li>• Глюкокортикоиды (ГК)</li><li>• Аминохинолиновые препараты</li><li>• Иммуносупрессанты</li><li>• Генно-инженерные биологические (ГИБП)</li></ul> | Воздействие на отдельные синдромы: <ul style="list-style-type: none"><li>• НПВП</li><li>• Мочегонные препараты</li><li>• Антигипертензивные препараты</li><li>• Антикоагулянты (дезагреганты)</li><li>• Гиполипидемические препараты</li></ul>                             |
| Профилактика осложнений иммуносупрессивной терапии: <ul style="list-style-type: none"><li>• Препараты кальция + витамин Д</li><li>• Антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы и др.)</li></ul>                | Лечение осложнений иммуносупрессивной терапии: <ul style="list-style-type: none"><li>• Антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы и др.)</li><li>• Бисфосфонаты</li><li>• Сахароснижающие препараты</li><li>• Антибиотики, противогрибковые препараты</li></ul> |

Основное место в лечении СКВ занимают ГК и аминохинолиновые препараты – гидроксихлорохин. ГК (преднизолон и метилпреднизолон) - наиболее эффективные лекарственные средства для лечения СКВ.

Доза ГК зависит от активности заболевания (при расчете на преднизолон):

- при высокой активности — 1 мг/кг/сутки (но не более 60 мг/сут), длительность приема высоких доз ГК зависит от клинического эффекта и колеблется от 4 до 12 недель;
- при умеренной активности — 10-30 мг/сут в течение 2-4 недель с постепенным снижением до поддерживающих доз;
- при низкой активности — небольшие дозы ГК (<10мг/сут)
- ремиссия СКВ — поддерживающие дозы ГК (5-7,5 мг/сут) больным следует принимать в течение многих лет.

Снижение дозы ГК следует проводить постепенно, под тщательным клиниколабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5-7,5 мг/сут) следует принимать в течение многих лет.

Пульс-терапия (500-1000 мг в/в капельно метилпреднизолона в течение не менее 30 мин 3 дня подряд) показана больным с высокой активностью СКВ с целью достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных ГК.

Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин) при отсутствии противопоказаний следует назначать всем без исключения больным СКВ.

Иммуносупрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин) показаны к включению в комплексное лечение больных СКВ при прогрессирующем течении и высокой активности болезни, сопровождающейся поражением жизненно важных органов и систем (почки, ЦНС) и/или развитием системного васкулита, геморрагического альвеолита. Эти препараты принимают длительно (до нескольких лет) под контролем показателей крови, мочи, печёночных ферментов и под тщательным врачебным наблюдением из-за риска развития побочных эффектов.

ГИБП (ритуксимаб, белимумаб, анафрилумаб) применяются у пациентов при тяжёлом течении и при резистентности к стандартным методам лечения СКВ. Использование этих препаратов позволяет уменьшать дозы ГК и иммуносупрессантов.

Другие лекарственные препараты. Необходимость назначения других лекарственных средств (например, антиостеопоротических, антигипертензивных, гиполипидемических, сахароснижающих, психотропных и др.), может возникнуть в зависимости от наличия тех или иных проявлений.

## Литература

1. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., Лиля А.М. Системная красная волчанка: диагностика, лечение, мониторинг (для специалистов первичного звена: врачей-терапевтов, врачей общей практики). Методические рекомендации – 2022.
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАРМедиа; 2017. 464 с.
3. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Лила А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;.58 (1): 5- 14.
4. Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА, Панафидина ТА и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I. Современная ревматология. 2020;14(4):7–15.
5. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Асеева ЕА, Лила АМ. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. Доктор.Ру. 2021;20(7): 40–50