

Системные заболевания соединительной ткани у детей

Шукрова В.К., заведующая
кафедрой Детских болезней ФУВ
КГМИПиПК

Общие признаки, объединяющие СЗСТ

- В настоящее время доказано, что при СЗСТ происходят глубокие нарушения иммунного гомеостаза, выражющиеся в развитии аутоиммунных процессов, т.е. реакций иммунной системы, сопровождающихся образованием антител или сенсибилизованных лимфоцитов, направленных против антигенов собственного организма.
- Неконтролируемая выработка аутоантител и образование иммунных комплексов «антigen-антитело», циркулирующих в крови и фиксирующихся в тканях
- Развитие тяжелой воспалительной реакции (особенно в микроциркуляторном русле, почках, суставах и др.) с участием цитокинов.

5

Общие признаки, объединяющие ДЗСТ

2. Сходство морфологических изменений:

- Системная прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани (дермы, сухожильно-связочного аппарата, хрящевой, костной ткани, синовиальных и серозных оболочек, базальной мембранны сосудов, эпителия).
- Мукоидное набухание, фибриноидные изменения
- Пролиферативные воспалительно-клеточные реакции
- Склероз
- Васкулит – деструктивный и/или пролиферативный

6

Общие признаки, объединяющие СЗСТ

- сходство морфологических изменений (фибриноидное изменение основного вещества соединительной ткани, васкулиты, лимфоидные и плазмоклеточные инфильтраты и др.);
- хроническое течение с периодами обострений и ремиссий
- обострение под влиянием неспецифических воздействий (инфекционные заболевания, инсоляция, вакцинация и др.)
- полисистемность поражения (кожа, суставы, серозные оболочки, почки, сердце, легкие)
- терапевтический эффект от иммуносупрессорных и противоспалительных средств (цитостатические препараты, глюкокортикоиды и др.)

7

Наследственная детерминированность

Мультифакториальный механизм наследственности

- Семейные случаи, в том числе у монозиготных близнецов
- Агрегация ревматических и аутоиммунных заболеваний в семьях пациентов
- ЮРА – HLA(human leucocyte antigens) DR1, DR2, DR4
- СКВ – Dw4, DR2, DR3, DQw1, DQw2

8

Общая клиническая симптоматика

- ✓ Лихорадка, слабость, потеря веса
- ✓ Боли различной локализации
- ✓ Кожные высыпания, изменения слизистых оболочек
- ✓ Артрапгии, артриты
- ✓ Серозиты
- ✓ Системность поражения с нарастающей симптоматикой
- ✓ Лабораторные признаки воспалительной и/или иммунологической активности

9

Методы обследования

- Общий анализ крови
- Биохимический ан.крови:
- Анализ мочи
- Функциональные почечные пробы
- Иммунология: Ig A,M,G, общий С и компоненты С₃,С₄, АНФ, антитела к ДНК, АКЛ, СРБ, криоглобулины, АНЦА, , Scl-70, ACA, Pm-Scl, Sm-ANA, Ro/SSA, La/SSB
- ЭКГ, УЗИ внутренних органов
- Рентгенологическое исследование: грудной клетки, суставов,проч.
- КТ, МРТ, ПЭТ
- Биопсия (при необходимости подтверждения диагноза)
- Бактериологическое, вирусологическое исследование

10

Основные принципы терапии СЗСТ

- ❑ **Модифицирующие болезнь** (патогенетические) противоревматические препараты
 - Цитотоксические иммунодепрессанты
 - Нецитотоксические противоревматические препараты
 - Биологические агенты (моноклональные АТ)
- ❑ **Модифицирующие симптомы** (противовоспалительные) противоревматические препараты
- ❑ **Препараты, влияющие на микроциркуляцию и антикоагулянты**

11

Модифицирующие болезнь

противоревматические препараты

- **Цитотоксические иммунодепрессанты:** метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн,
- **Нецитотоксические иммунодепрессанты :** циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид, мофетила миофенолат, гидроксихлорохин
- **Биологические агенты (моноклональные АТ):** ингибиторы ФНО- α (адалимумаб, инflixимаб, этанарцепт), анти-CD-20 АТ (ритуксимаб), антитела с рецептору ИЛ6 (тоцилизумаб) и т.д.

12

*Модифицирующие симптомы
(противовоспалительные)
противоревматические препараты*

• Глюкокортикоиды:

преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон (в/с)

• Нестероидные противовоспалительные препараты:

- ✓ Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (аспирин)
- ✓ Неселективные ЦОГ-1,2 (диклофенак, индометацин, напроксен, пироксики, ибuproфен)
- ✓ Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксики, нимесулид)
- ✓ Специфические ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб)

• Иммуноглобулин человеческий нормальный
внутривенный

13

*Препараты, влияющие на
микроциркуляцию и антикоагулянты*

✓ Препараты, влияющие на микроциркуляцию:

пентоксифилин, дипиридомол,
алпростадил(препарат ПГЕ1)

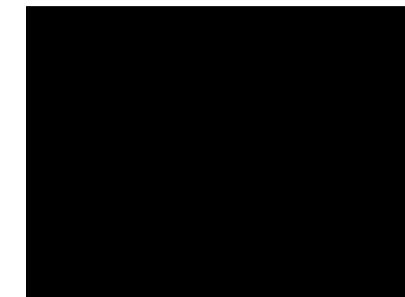
✓ Антикоагулянты:

- гепарин и низкомолекулярные гепарины
(фраксипарин, фрагмин)
- варфарин

14

**Системная красная волчанка
(СКВ)**

15



— системное аутоиммунное заболевание, возникающее у лиц молодого возраста (преимущественно у женщин) и развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, что приводит к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам и развитию аутоиммунного и иммунокомплексного хронического поражения (Б.А. Насонова, 1989).

16

Пик заболеваемости 15-25 лет, ж:м 8-10:1 (дети – 3:1), заболев. среди детей 0,4-0,9 на 100 000/год

Происходящие факторы: инсоляция, инфекция менархе

- Сущность заболевания состоит в иммуновоспалительном поражении соединительной ткани, микроциркуляторного русла, кожи, суставов и внутренних органов, при этом ведущими считаются висцеральные поражения, определяющие течение и прогноз болезни.
- СКВ принадлежит к генетически детерминированным заболеваниям: предрасположенность к возникновению СКВ связана с определенными генами II класса гистосовместимости (HLA), генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента, а также с полиморфизмом генов некоторых рецепторов и фактором некроза опухоли α (ФНО-α).

17

Этиология

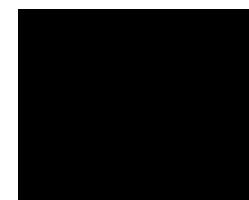
- Мультифакторное заболевание:
- Ряд клинических симптомов (цитопенический синдром, эритема и энантема) и определенные закономерности развития болезни позволяют ассоциировать СКВ с заболеваниями вирусной этиологии (РНК-вирусы (медленные или латентные вирусы)).
- Обнаружение семейных случаев заболевания, частое существование в семьях других ревматических или аллергических болезней позволяют думать о возможном значении семейно-генетической предрасположенности.
- Неспецифические факторы - инсоляция, неспецифическая инфекция, введение сывороток, прием некоторых лекарственных средств (в частности, периферических вазодилататоров из группы гидралазинов), а также стресс.
- СКВ может начаться после родов или абортов.

18

- :
■ лихорадка, слабость, снижение массы тела, полиадения, дистрофия, алопеция
■ Поражение кожи и слизистых оболочек 97%: «бабочка»- (в дебюте у 40%), дискоидные очаги, капиллярят, геморрагии, ливедо, хейлит, стоматит.
■ Тромботическая васкулопатия (АФС)
■ Суставной синдром - 80% (чаще симметричный, с поражением проксимальных м/ф суставов кистей и крупных суставов конечностей),
■ мышечный синдром

19

Антифосфолипидный синдром: клинические проявления



Тромбоваскулит



Язва на стопе



Дигитальные некрозы



Ливедо

20



- Полисерозит, кардит, пневмонит
- Люпус-нефрит формы: выраженная с нефротическим синдромом –**нефротическая**, выраженная без НС – **нефритическая, латентная** (6 классов – минимальные изменения, мезангизно-пролиферативный, фокальный, диффузный пролиферативный, мембранный гломерулонефрит, нефросклероз)
- Поражение нервной системы, возможно - ЖКТ
- Изменение лабораторных показателей

21

Диагностические критерии СКВ (APA, 1997)

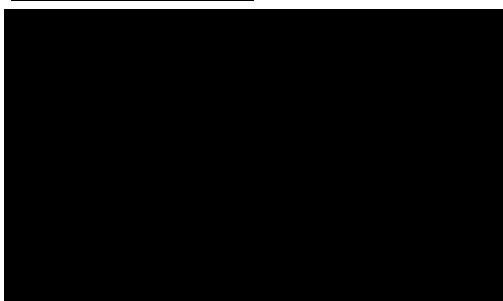
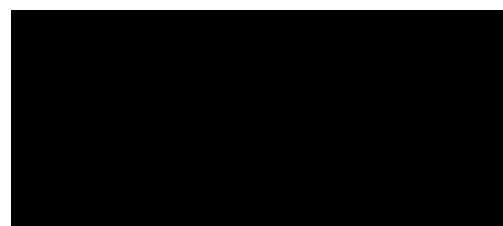
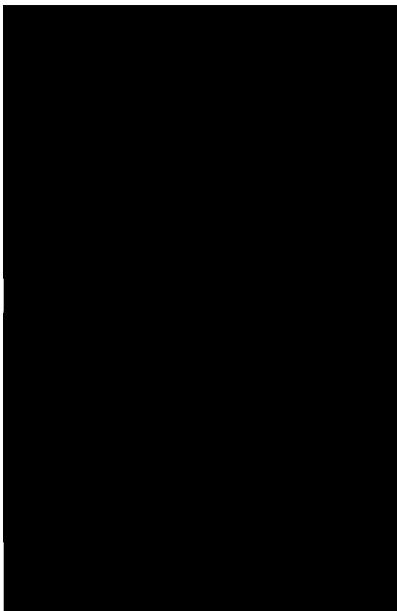
1. Высыпания в скуловой области

(волчаночная «бабочка») – фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки

В дебюте у 40% больных

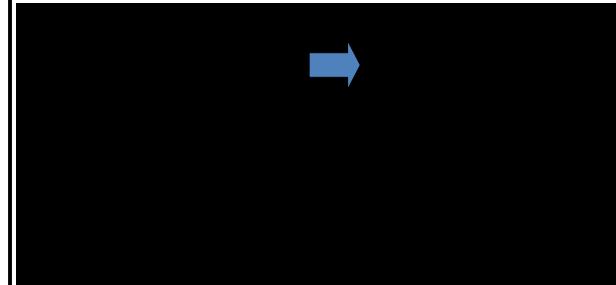
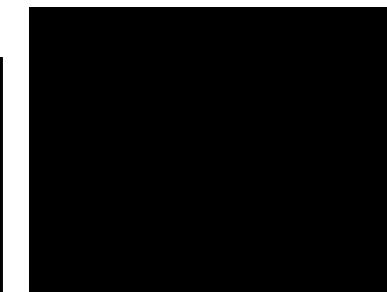
22

Волчаночная «бабочка»



23

2. Дискоидные высыпания
3. Фотосенси- билизация
4. Язвы полости рта
5. Неэрозивный артрит
6. Серозит (плеврит и/или перикардит)



24

7. Поражение почек (персистирующая протеинурия более 0,5 г/сутки; изменение мочевого осадка: эритроциты, цилиндры)

Варианты волчаночного нефрита (ВОЗ)

I – отсутствие изменений

II – мезангимальный ГН

III – очаговый пролиферативный

IV – диффузный пролиферативный

V – мембранный

VI - гломерулосклероз

25

8. Неврологические нарушения (судороги, гиперкинезы, психоз)

9. Гематологические нарушения:

- **гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Кумбс (+);**
- **лейкопения менее $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$;**
- **лимфопения менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$;**
- **тромбоцитопения менее $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$**

26

10. Иммунные нарушения

- **АТ к нативной ДНК;**
- **АТ к Sm-ядерному антигену;**
- **антифосфолипидные антитела:**
 - АТ к кардиолипину,
 - волчаночный антикоагулянт,
 - ложноположительная реакция Вассермана в течение 6 мес.

11. Антинуклеарные антитела

При наличии у больного 4 и более признаков

диагноз СКВ считается достоверным

27

28

Классификация

I. Характер течения:

- ✓ Острое с внезапным началом, полисиндромностью высокой иммунологической активностью, при отсутствии лечения – неблагоприятный прогноз
- ✓ Подострое постепенное начало, позднее генерализация, волнообразное течение (с ремиссиями)
- ✓ Первично-хроническое с моносиндромным началом, малосимптомной генерализацией, относительно благоприятный прогноз

У детей преимущественно острое и подострое течение

29

Классификация

II. Активность СКВ

- ✓ «**Волчаночный криз**»- выраженная функциональная недостаточность одного или нескольких органов
- ✓ **Высокая – III ст.** (высокая температура, выраженные полиорганные изменения, СОЭ>45 мм/ч, высокий титр АНФ, АТ к ДНК, значительное снижение С, С3, С4);
- ✓ **Умеренная – II ст.** (субфебрильная Т, полиартралгии или полиартрит, дерматит, изменения слизистых, нефрит без нефротического синдрома, СОЭ-25-45 мм/ч, умеренная иммунология);
- ✓ **Низкая – I ст.** (общее состояние мало изменено, лабораторные изменения незначительны, неяркие проявления кожного и суставного синдромов, изменения внутренних органов по данным инструментальных исследований)
- ✓ **Ремиссия**

30

Лечение

Глюкокортикоиды

В максимальной дозе (в среднем 1 мг/кг/сут) в течение 4-6 (8 недель), затем медленное снижение дозы до поддерживающей (0,2 мг/кг/сут) несколько лет

Пульс-терапия ГК в/в метилпреднизолон 10-30 мг/кг в сутки (не более 1000мг/сут) 3 дня

Иммунносупрессивная терапия

Циклофосфамид (в/в пульс-терапия)

Микофенолата мофетил (perorально)

Азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат

Плазмоферез

Биологические агенты: антитела к CD20 В лимфоцитов – ритуксимаб

ВВИГ, пентоксифиллин, дипиридамол, алпростадил, фраксипарин, фрагмин, варфарин

31

Прогноз и профилактика СКВ

- В последние годы в связи с применением эффективных методов лечения прогноз улучшился: через 10 лет после установления диагноза выживаемость составляет 80%, а через 20 лет - 60%.
- У 10% больных, особенно при поражении почек (смерть наступает вследствие прогрессирования ХПН) или цереброваскулите, прогноз остается неблагоприятным.
- Так как этиология СКВ неизвестна, первичную профилактику не проводят.
- Группа риска, к которой относят, прежде всего, родственников больных, а также лиц, страдающих изолированным кожным поражением (дискоидная волчанка). Они должны избегать инсоляции, переохлаждения, не должны подвергаться прививкам, получать грязелечение и другие бальнеопроцедуры.

32