

ГОО ВПО ДонНМУ
им. М. Горького

Кафедра терапии ФИПО
им. проф. А.И.Дядыка

*Системная
современные аспекты диагностики и лечения
красная волчанка:*

Доцент Христуленко А.Л

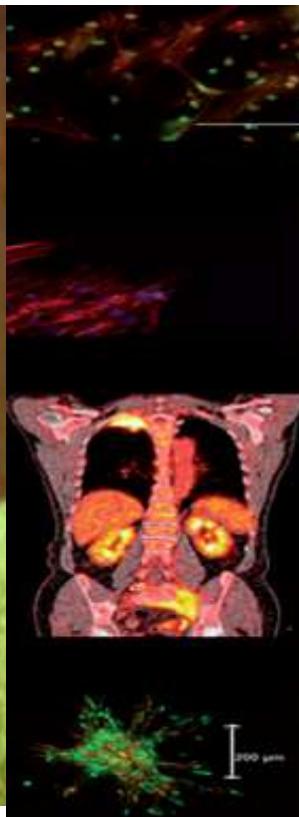
Доцент Гнилицкая В.Б.

Доцент Здиховская И.И.

Доцент Стуликова Е.Л.

Определение

► **Системная красная волчанка (СКВ)** — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органонеспецифических антител к антигенам ядер клеток и иммунных комплексов с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов.



PRINT ISSN 1462-0324
ONLINE ISSN 1462-0332

RHEUMATOLOGY
VOLUME 57 NUMBER 1 JANUARY 2018
academic.oup.com/rheumatology



Ultrasound in the management of giant cell arteritis

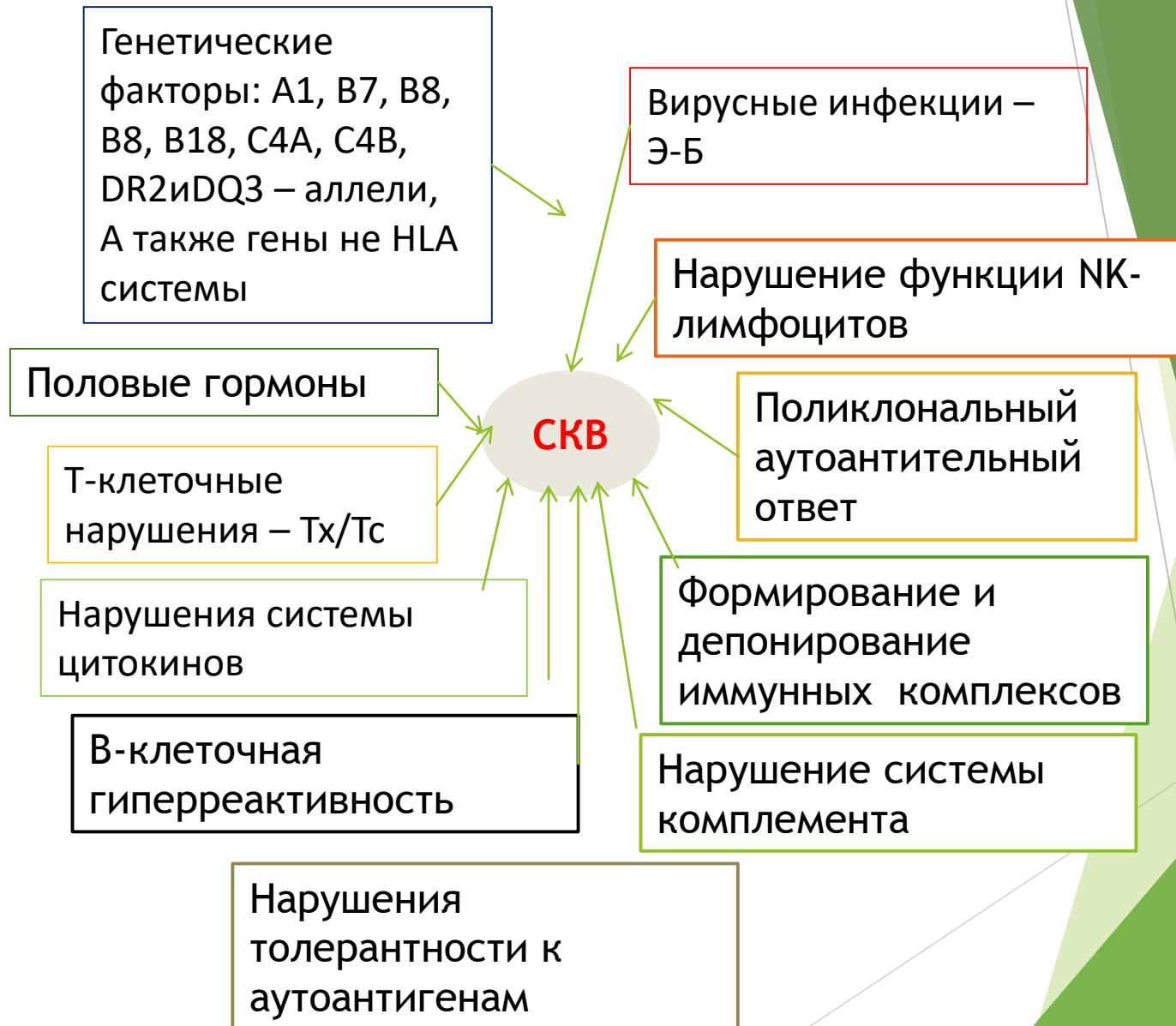
Highlights from this issue

- BSR guideline for the management of SLE in adults
- Rheumatologic complications of beta-thalassemia
- Musculoskeletal manifestations of Ebola virus
- Differentiation between psoriatic-related polyarthritides and fibromyalgia
- Chronic recurrent multifocal osteomyelitis
- Serious infusion related reactions after rituximab, abatacept and tocilizumab
- Prevalence and predictors of TNF-inhibitor persistence in PsA
- Differential effects of bDMARDs on immune cell phenotypes in RA
- Behcet's disease prevalence

Эпидемиология

- ▶ Данные о распространенности в различных регионах мира широко варьируют от 12,5 до 39 – 40 и даже более 100 на 100000 населения;
- ▶ Распространенность за последние десятилетия увеличилась;
- ▶ Чаще болеют женщины репродуктивного возраста
(от 15 до 40 лет, пик заболеваемости - 15-25 лет);
- ▶ Соотношение женщин к мужчинам - 10:1;
- ▶ Отмечаются существенные расовые различия в заболеваемости СКВ: в возрасте 15-64 лет заболеваемость у темнокожих женщин превышает таковую у белокожих в 3-4 раза.
- ▶ Наиболее частые причины смерти – инфекции и с/с заболевания (затем – ВГН и поражения ЦНС)
- ▶ 20-летняя смертность – ≈ 10%
- ▶ В среднем, б-е СКВ умирают ≈ на 25 лет раньше, чем здоровые

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ



Критерии диагноза «**Системная красная волчанка**» устанавливаются согласно рекомендациям Группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC, 2012*) и Американской коллегии ревматологов (*American College of Rheumatology, ACR, 1997*)

Диагностические критерии СКВ ACR (1997 г.)

Скуловая сыпь	Фиксированная эритема (плоская или возвышающаяся над поверхностью кожи) на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
Дискоидная сыпь	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат необычной реакции на солнечные лучи. Констатируется пациентом (анамнестически) или врачом
Язвы слизистой оболочки рта и/или носоглотки	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно болезненные
Артрит	Неэрозивные артриты не менее двух периферических суставов, проявляющихся болезненностью при пальпации, припухлостью периартикулярных мягких тканей, выпотом
Серозиты	Одно из следующих: плеврит (плевральные боли, шум трения плевры, наличии плеврального выпота, утолщении плевральных листков), перикардит (подтвержденный с помощью ЭхоКГ или выслушиванием шума трения перикарда)
Поражение почек	Одно из следующих: персистирующая протеинурия $>0,5$ г/сут, клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)

Диагностические критерии СКВ ACR (1997 г.)

Неврологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приёма лекарственных препаратов или таких метаболических расстройств, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения): судорожные припадки, психоз
Гематологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приема лекарственных препаратов, способных вызвать эти нарушения): гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$ (зарегистрированная два и более раз), лимфопения (уровень лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, выявляемый не менее двух раз) тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$)
Иммунологические нарушения	Одно из следующих: антитела к нативной ДНК в патологическом титре, наличие антител к Smith-ядерному антигену, положительный тест на антифосфолипиды, или ложноположительная реакция Вассермана в течение как минимум 6 мес. при подтверждённом отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флуоресцентной абсорбции трепонемных антител)
Антинуклеарные антитела	Повышение титра АНА в крови

Диагноз СКВ считается достоверным при наличии четырех и более критериев (из перечисленных выше 11 критериев), выявляемых одновременно или последовательно, или в течение всего наблюдения. Чувствительность критериев – 96%, специфич – 96%.

Диагностические критерии СКВ SLISS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Клинические критерии:

1. Острое, активное поражение кожи:

- буллезные высыпания
- токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
- макулопапулезная сыпь
- фотосенсибилизация:
 - кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет, или
 - подострая кожная волчанка (неиндуцированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктомиями)

Диагностические критерии СКВ SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Клинические критерии:

1. Острое, активное поражение кожи:

- сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)



Диагностические критерии СКВ SLISS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Клинические критерии:

2. Хроническая кожная волчанка:

- классическая дискоидная сыпь локализованная (выше шеи) или генерализованная (выше и ниже шеи)



- гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
- панникулит
- поражение слизистых оболочек
- отечные эритематозные бляшки на туловище
- капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пятальных и икроножных областей)
- дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая, или overlap

Диагностические критерии СКВ SLISS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Клинические критерии:

3. Язвы слизистых оболочек (в отсутствии следующих причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вируса герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов):

- ротовой полости (неба, щек, языка)
- носовой полости



4. Нерубцовая алопеция — диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствии следующих причин, таких как очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, и андрогенная)

Диагностические критерии СКВ SLISS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Клинические критерии:

5. Артрит:

- синовит с вовлечением 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом, или
- болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин

6. Серозит:

- типичный плеврит в течение более чем 1 дня, или плевральный выпот, или шум трения плевры
- типичная перикардиальная боль (боль в положении лежа, купируемая в положении сидя с наклоном вперед) в течение более чем 1 дня, или перикардиальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита
- в отсутствии следующих причин, таких как инфекция, уремия и перикардит Дресслера

Диагностические критерии СКВ SLIIS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Клинические критерии:

7. Поражение почек:

- соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче более 500 мг белка за 24 ч, или
- эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более

8. Нейропсихические поражения:

- эпилептический приступ
- психоз
- mono-/полиневрит (в отсутствии др. причин, т. как первичный васкулит)
- миелит
- патология черепно-мозговых нервов / периферическая нейропатия (в отсутствии других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет)
- острое нарушение сознания (в отсутствии других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных)

Диагностические критерии СКВ SLISS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Клинические критерии:

9. Гемолитическая анемия

10. Лейкопения $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальная гипертензия), или лимфопения $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как прием глюкокортикоидов, лекарства, инфекция)

11. Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпуря)

Диагностические критерии СКВ SLISS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Иммунологические критерии:

- 1.** Антинуклеарный фактор выше уровня диапазона референс-лаборатории
- 2.** Антитела к двусpirальной ДНК выше уровня диапазона референс-лаборатории (или > 2 -кратного увеличения методом ELISA)
- 3.** Наличие Anti-Sm (антитела к ядерному антигену Sm)

Диагностические критерии СКВ SLIIS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Иммунологические критерии:

4. Антифосфолипидные антитела положительные, определенные любым из следующих способов:

- положительный волчаночный антикоагулянт
- ложноположительная реакция Вассермана
- средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG или IgM)
- положительный результат теста на анти-2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM) — оценивать у всех с СКВ! (в 2 анализах, с интервалом в 12 нед)

5. Низкий комплемент (• низкий C3, C4, или • низкий CH50)

6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

Для установления диагноза системной красной волчанки должно быть не менее 4 критериев, один из которых должен быть иммунологическим.

NB!

- в диагностике СКВ важное место также занимают феномен Рейно, синдром Шегрена, алопеция, лихорадка, лимфоаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, миалгии, анорексия, похудание (обычно не превышающее 10% от исходной массы тела), утомляемость, недомогание и снижение работоспособности

Системная красная волчанка



Оценка в динамике

Оценку **патологической активности** рекомендуется проводить с использованием **валидированных индексов активности** СКВ :

- SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index);
- SLAM (The Systemic Lupus Activity Measure);
- BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group Index);
- ECLAM (The European Consensus Lupus Activity Measured).

Лечение СКВ «до достижения цели»

Основные рекомендации

1. Целью лечения СКВ должно быть достижение ремиссии заболевания или минимально возможной активности, оцениваемой на основании официально утвержденных индексов активности СКВ и/или органоспецифических маркеров
2. Терапевтической целью должно быть предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых), что является реалистичной целью лечения СКВ
3. При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии у пациентов только на основании стабильной или персистирующей серологической активности
4. Значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение развития необратимых органных повреждений, поскольку они являются предикторами дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти
5. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органных повреждений, лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на качество жизни, таких как утомляемость, боль и депрессия.
6. У пациентов с СКВ следует как можно раньше диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек

Лечение СКВ «до достижения цели»

Основные рекомендации

7. После индукционной терапии лупус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение на протяжении как минимум 3 лет
8. Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки ГК, необходимой для контроля заболевания; при наличии возможности ГК должны быть полностью отменены
9. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с АФС, терапевтические рекомендации - отличаются от принятых при первичном АФС
10. Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить рассмотрению возможности назначения противомалярийных препаратов
11. Для достижения контроля за сопутствующими заболеваниями у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии

Общие рекомендации

- ▶ Избегать инсоляции (одежда, шляпы, солнцезащитные кремы)
- ▶ Лечение сопутствующих инфекционных заболеваний, вакцинация
- ▶ Эффективная контрацепция в период приёма цитостатиков (не использовать контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов)
- ▶ Контроль массы тела, гликемии
- ▶ Контроль АД и уровней липидов крови
- ▶ Физическая активность
- ▶ Отказ от курения
- ▶ Избегать немотивированного приема лекарств
- ▶ Отмена эстрогенов (ЗГТ), т.к. повышают риск обострений и тромбозов
- ▶ Лечение сопутствующих состояний (ИБС, АГ, сахарный диабет, остеопороз)

- ▶ **Диета**

При увеличении содержания в пище ненасыщенных жирных кислот уменьшается интенсивность процессов воспаления и фиброзообразования

Vit D3 не менее 2000 МЕ\сут

Кальций

Предполагаемая волчанка

Если выявляются ауто-АТ, позволяющие предполагать дебют СКВ, но для диагноза недостаточно клинических проявлений, то для уменьшения риска развития СКВ и ВГН – раннее начало гидроксихлорохина (ГОХХ) 200 мг/сут

Если клин проявлений нет – лучше обойтись без Гк
Если небольшие клин проявл – возможно мин доза

Серологический контроль – каждые 3-4 мес в течение нескольких первых лет

Роль гидроксихлорохина:

- Снижает активность СКВ
- Уменьшает риск тромбоза
- Снижает вероятность развития инфекций
- Увеличивает выживаемость
- «ГК-сохраняющий препарат»
- Для неопределенного длительного приема (эффект через 2-3 мес)
- Разрешен при беременности и лактации
- 1 р/3 мес – осмотр окулиста (гл дно, поля)

Аминохинолиновые производные

поражение кожи, суставов, вторичный АФС, беременность на фоне СКВ в схемы комбинированной терапии у больных в нефритом, васкулитом, поражением ЦНС.

- ✓ гидроксихлорохин (плаквенил) - 400 мг/сут (поддерж.- 200 мг/сут), можно 600 мг /сут, при необходимости быстрого эффекта (atabrin) -
- ✓ Хлорохин - 250-500 мг/сут
- ✓ Мепакрин (акрихин, атабрин) обычно дополнительно к хлорохину (синергизм), или вместо гх/х (нет офтальмологических противопоказаний). Доза 100 мг/ сут, редко 200 мг/сут

Глюкокортикоиды

Дозы преднизолона

- ✓ Низкие меньше 7,5 мг
- ✓ Средние 7,5 – 30 мг
- ✓ Высокие 30 – 100 мг
- ✓ Очень высокие более 100 мг
- ✓ Пульс терапия более 250 мг в сут в/в

Пульс -терапия

метилпреднизолон 500-1000 мг в/в капельно

- ✓ показана при высокой активности СКВ, поражении жизненно важных органов, с целью достижения быстрого эффекта, а также для снижения пероральных ГКС;
- ✓ У пациентов без тяжелых проявлений - эффективно, но не рационально;
- ✓ Проводится 2-3 дня, возможно повторно 1 раз в месяц, до 6 месяцев;
- ✓ Могут быть тяжелые осложнения (инфаркты, инсульты, аритмии, остановка сердца, анафилактические реакции, тяжелые инфекции);
- ✓ Возможно сочетание с циклофосфамидом

Цитотоксические препараты

- ▶ Циклофосфамид- при поражении почек и ЦНС (по 0,5-1,0 г/м² в/в капельно ежемесячно в течение 6 месяцев. Можно меньшие дозы 1 раз в 1-2 недели, per os доза 1-4 мг/кг/сут - ежедневно
- ▶ Азатиоприн - для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии. Доза- 1-3 мг/кг в сут. Можно начинать с более высоких доз и постепенно снижать, некоторые начинают с низких доз, при необходимости увеличивают.
- ▶ Микофенолата мофетил- селективный антиметаболит, супрессирующий лимфоцитарную активность, реже вызывает побочные эффекты, чем ЦФ и АТ, преимущества эффективности противоречивы, доза- 1-2-3 г/сут в 2 приёма.
- ▶ Метотрексат- при СКВ с артритом, полисерозитом, поражением кожи, рефрактерных к стартовой терапии, без поражения жизненно важных органов. Доза- 10-15 мг/нед.
- ▶ Циклоспорин A препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным ГН и тромбоцитопенией.

Биологические препараты (белимумаб, ритуксимаб):

возможно, если больной не отвечает в течение > 3 мес на другое лечение (ГОХХ+Пр+1 из И-С) или больной не переносит:

- **Б (Бенлиста)** – если нет выраженного вовлечения почек и ЦНС
- **Р (Мабтера)** – если есть тяжелые вовлечения почек, ЦНС, гематологические нарушения

Спасибо за внимание!

