

ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

Кафедра внутренних болезней №2



Донецк 2023

Зав. кафедрой: д.мед.н.,
профессор, проректор по
последипломному
образованию

Багрий Андрей Эдуардович

Врач ревматолог высшей
категории, заведующий
ревматологическим
отделением Супрун О.Е.

Клин. ординатор:

Дружинкина Н.В.

Трандафилова М.Н.



Системная красная волчанка



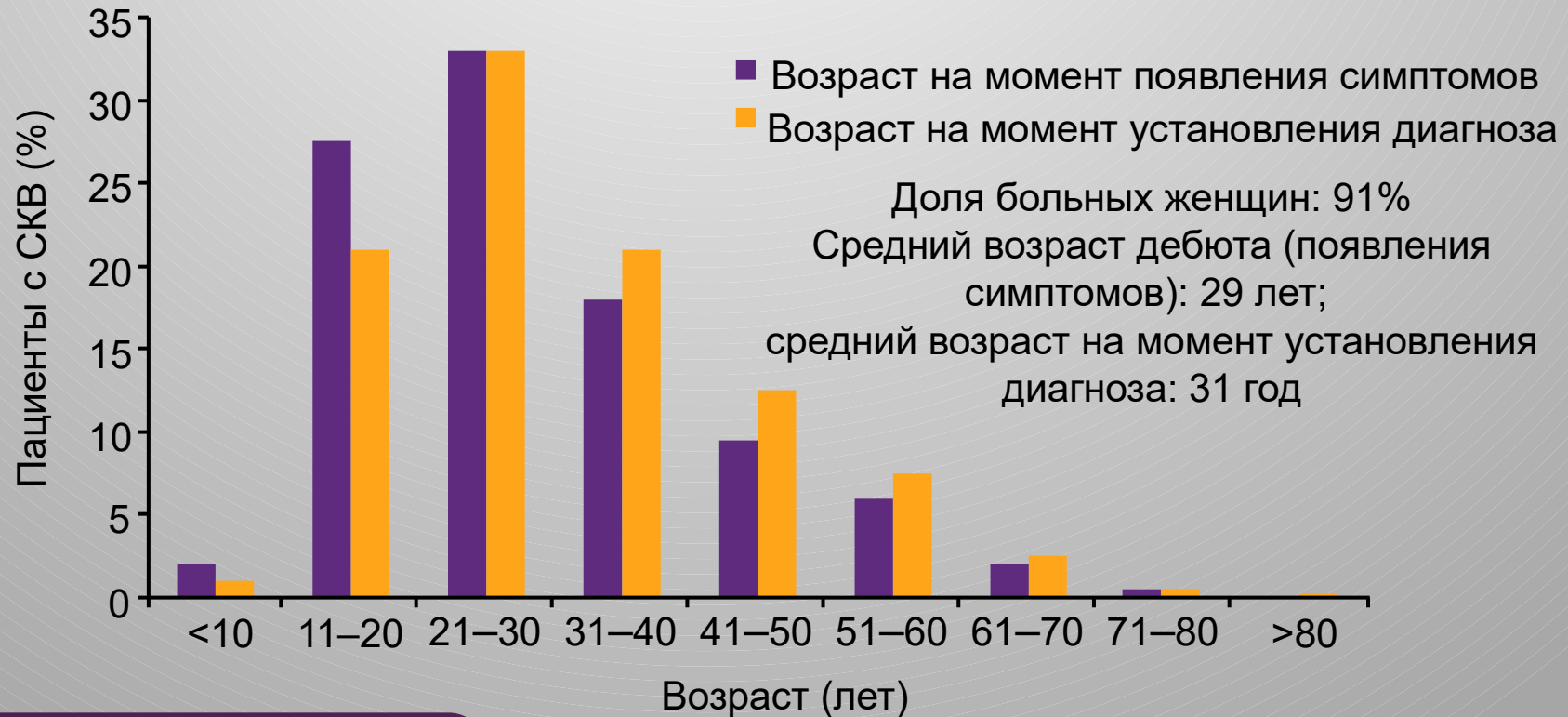
СКВ - системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией различных антител к компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих воспалительное повреждение внутренних органов.

Эпидемиология:



СКВ преимущественно поражает женщин детородного возраста

В рамках проекта Euro-Lupus проанализировано 1000 пациентов с СКВ



- ✓ **≈ 1 человек из 1000** взрослых имеют СКВ !
- ✓ В среднем, **б-е СКВ умирают ≈ на 25 лет раньше**

- ✓ Наиб частые причины смерти – **инфекции и с/с заб (затем – ВГН и поражения ЦНС)**
- ✓ ВГН – у 1/3 б-х СКВ. **Между началом ВГН и «почечной смертью» - ≈ 7,5 лет**

СКВ: патофизиология-многогранна, изучена недостаточно !

Этиология неизвестна

- Вирусная инфекция (EBV) ?
- Генетические ф-ры?
- Половые гормоны ?
- UFO?



Наруш цитокинов:

- IFN- α , IL-6, IL-10, TNF α
- BlyS / BAFF (B-лф стим ф)

Дефекты **НК-клеток,**
макрофагов

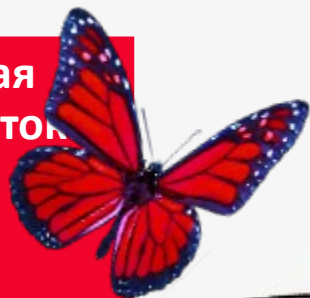
В-клет дефекты:

- Поликлональная активация В-лф
- Наруш толерантности к ауто-АГ
- Прод ауто-АТ (н-ДНК, ат-ФЛ, Ro/La, анти-эр, анти-тр)
- Циркуляция и депонирование ИК

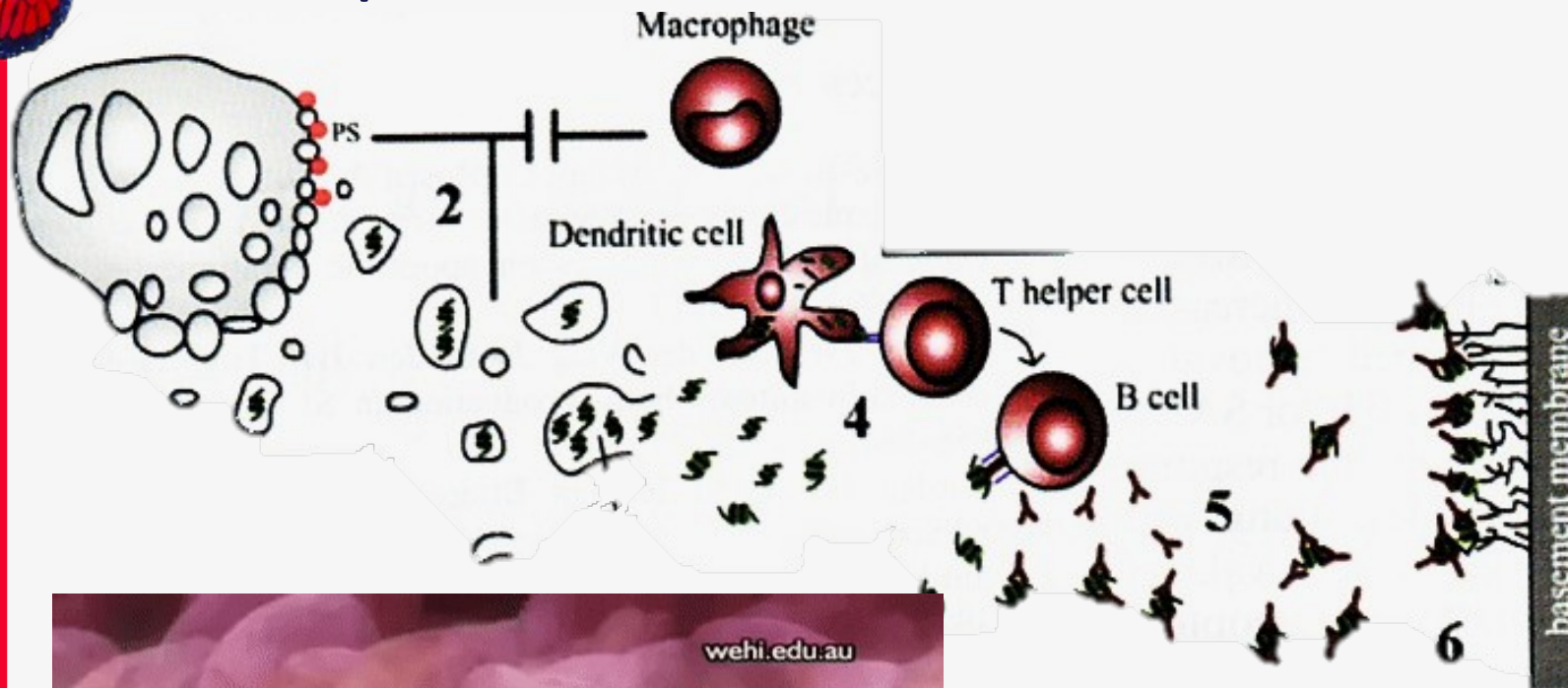
Т-клет дефекты:

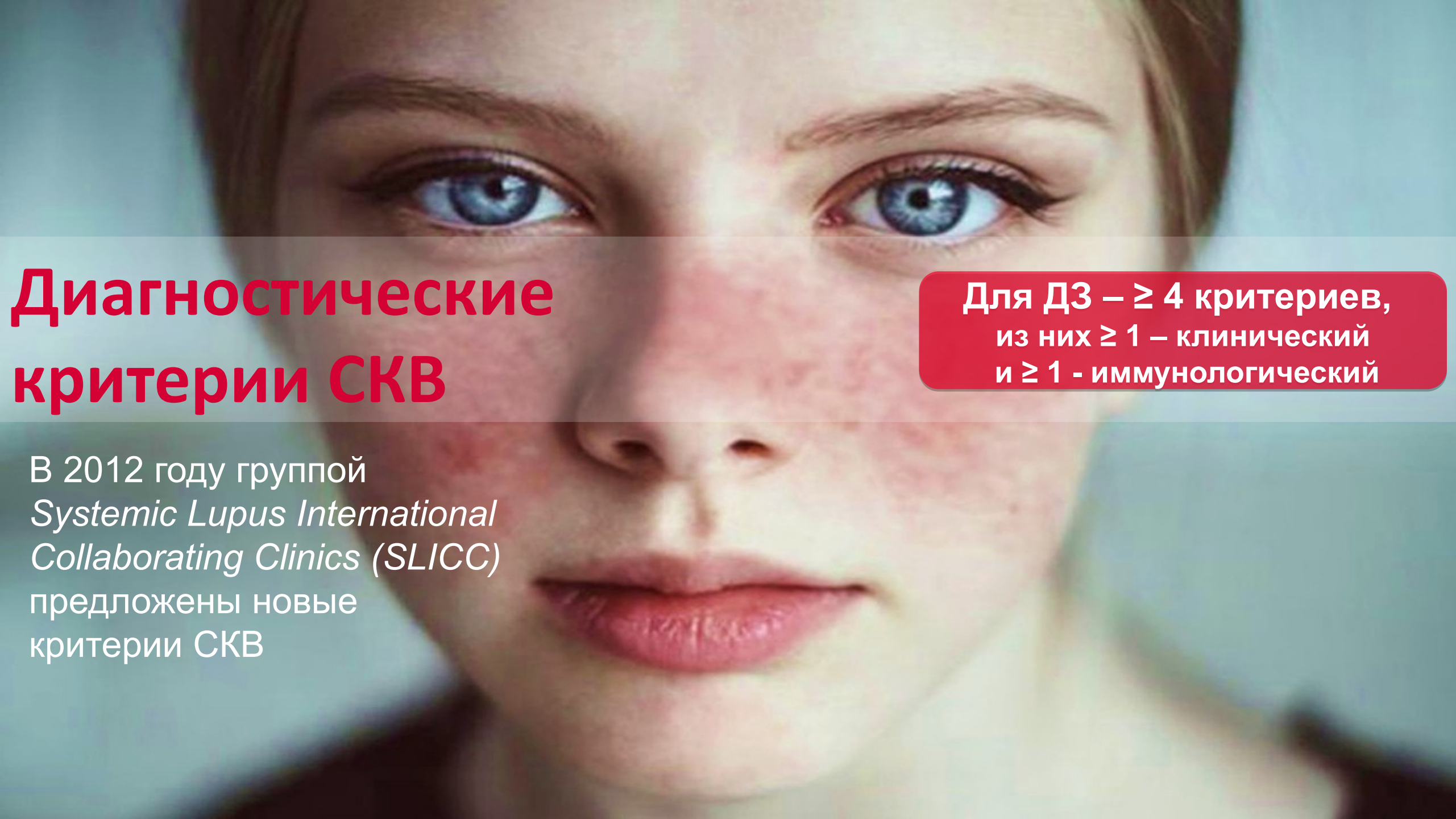
Th17, Treg, TFH - субпопуляции

- В N апоптоз - запрограммированная гибель дефектных, стареющих клеток. Запускается активацией иммунорецептора программной клеточной смерти.
- Синтезируются ферменты, расщепляющие геномную ДНК на нуклеосомные сегменты.
- На поверхности клетки образуются выпячивания цитоплазмы, содержащие фрагменты ядра, образуя апоптозные тела, которые фагоцитируются.
- В АПК происходит их процессинг, и эндогенные пептиды в комплексе с молекулой HLA II класса презентруются Т-клеткам, которые в N к ним толерантны.
- Апоптозные клетки вследствие разных дефектов являются важным источником ауто-Аг при СКВ



Дефекты апоптоза и несвоевременное удаление апоптозных тел – важная причина появления АНА при СКВ






Диагностические критерии СКВ

В 2012 году группой
*Systemic Lupus International
Collaborating Clinics (SLICC)*
предложены новые
критерии СКВ

Для ДЗ – ≥ 4 критериев,
из них ≥ 1 – клинический
и ≥ 1 - иммунологический

Клинические:

1



Остр кожный люпус (ранее – «скуловая эритема») – не-индуративные псориаформные и / или аннулярные полициклические поражения, **фоточувствительные**, разрешающиеся без рубцевания, иногда с пост-воспалительной диспигментацией или телеангиэктазиями

2

Хронический кожный люпус (ранее – «дискоидная сыпь») – локализованные (выше шеи) или генерализован (выше и ниже шеи) дискоидные высыпания. Волчаночный панникулит.



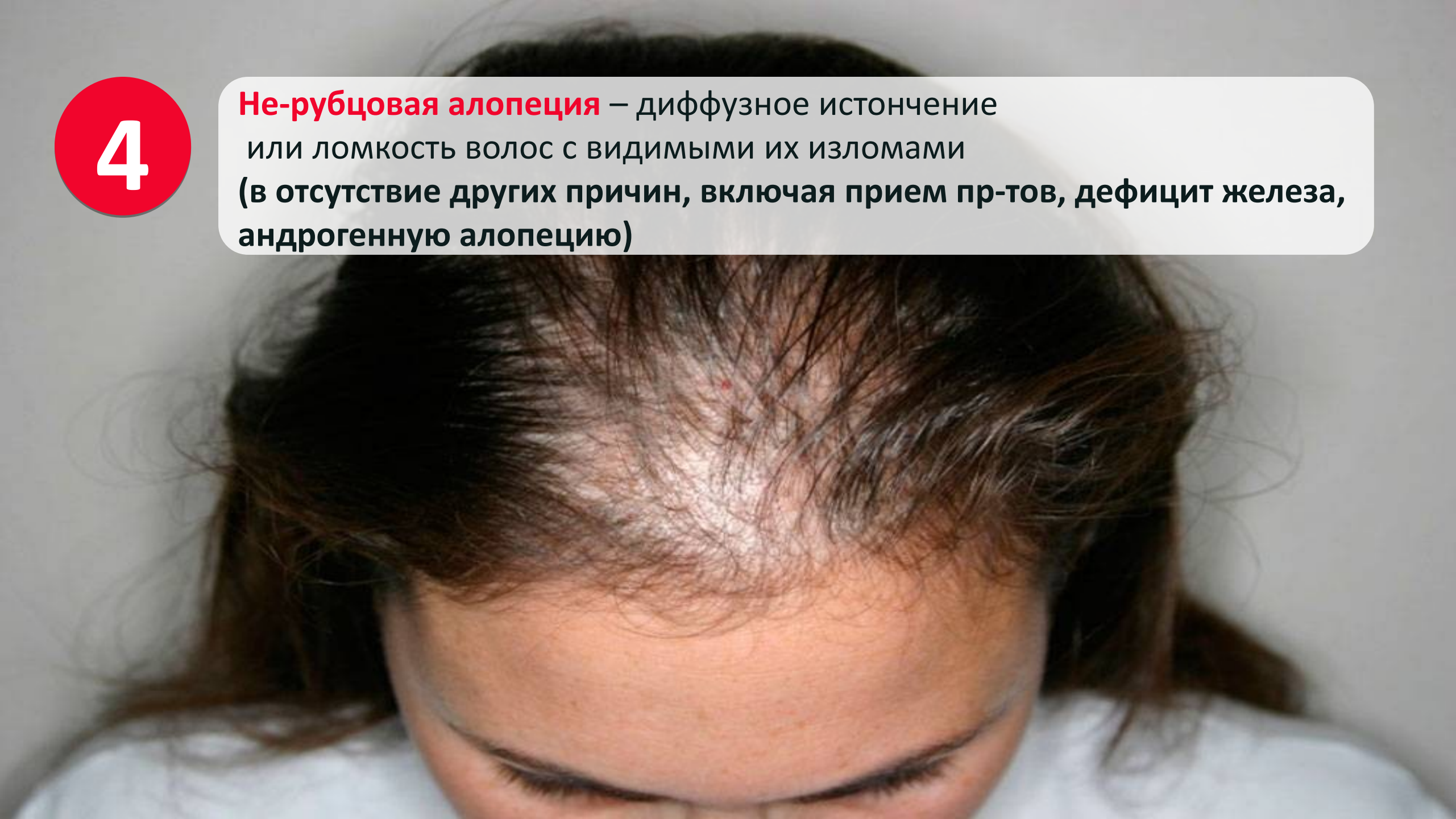
A close-up photograph of a person's mouth. The person is looking slightly to the right. Their right hand is raised, with the index finger pointing towards a small, bright red, circular sore on the inner surface of their upper lip. The rest of the mouth, including the teeth and the other side of the lip, appears normal. The background is a plain, light-colored wall.

3

Язвы слизистой рта – расположенные на слизистой неба, внутренней поверхности щек, языка или носа, безболезненные (в отсутствии других причин, включая инфекции (герпес), прием кислой пищи, васкулиты, б-нь Бехчета, НЯК)

4

Не-рубцовая алопеция – диффузное истончение или ломкость волос с видимыми их изломами (в отсутствие других причин, включая прием пр-тов, дефицит железа, андрогенную алопецию)



5

Синовит с вовлеч ≥ 2 суставов –
припухлость или покраснение или
болезненность ≥ 2 суставов
+ ≥ 30 -минутная утренняя
скованность




6

Серозиты –

- ✓ **типичный плеврит** с болью > 1 дня или плевр выпотом или шумом тр плевры;
- ✓ **типич перикард боль** (усил в гориз полож, ослаб в полож сидя с накл вперед) > 1 дня или перикард выпот или шум тр перикарда или изм на ЭКГ (в отсут др причин, вкл инфекции, уремию, Дресслера)

7

Поражение почек – протеинурия ≥ 0.5 г/сут
или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи

- 
- Класс I** – мезангиальный нефрит с нормальными клубочками.
Класс II – пролиферативный мезангиальный нефрит.
Класс III – пролиферативный очаговый гломерулонефрит.
Класс IV – пролиферативный диффузный гломерулонефрит.
Класс V – мембранозный гломерулонефрит.
Класс VI – склерозирующий гломерулонефрит.

8

Неврологические проявления – судороги, психоз, множественные мононевриты (в отсутствии других причин, например, первичного васкулита), миелит, нейропатия периф или краниальных нервов (в отсутствии первичного васкулита, инфекций или сахарного диабета), острая оглушенность (в отсутствии уремии, наркомании)



9

HEMATOLOGY

- Anemia
- Adenopathy
- Anticoagulant Heparin
- Anticoagulant Sintron
- Bleeding diathesis
- Coagulopathy
- Erythro
- Ferr
- Gamm
- He
-
- Thrombocytopenia

OTHER ANALYSES

- Progesteron
-

ANEMIA

Гемолитич анемия – Hb < 110 г/л
+ ретикулоцитоз + «+» прямой тест Кумбса)

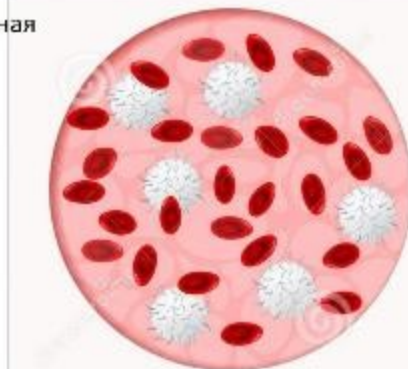
10

Лейкопения / лимфопения

Л < 4×10^9 – хотя бы 1 раз; Лф < 1×10^9 – хотя бы 1 раз)

Уменьшение количества белых кровяных телец (лейкопения)

нормальная



лейкопения



11

Тромбоцитопения

Тр < 100.000 – хотя бы 1 раз
(в отсутствии применения
Нефракционированного гепарина,
портальной гипертензии,
тромбоцитопенической пурпуры)



Иммунологические:



12

Антинуклеарные антитела – ANA

13

Ат к двуспир (нативной) ДНА – anti-dsDNA

14

Ат к белкам Sm – anti-Sm

15

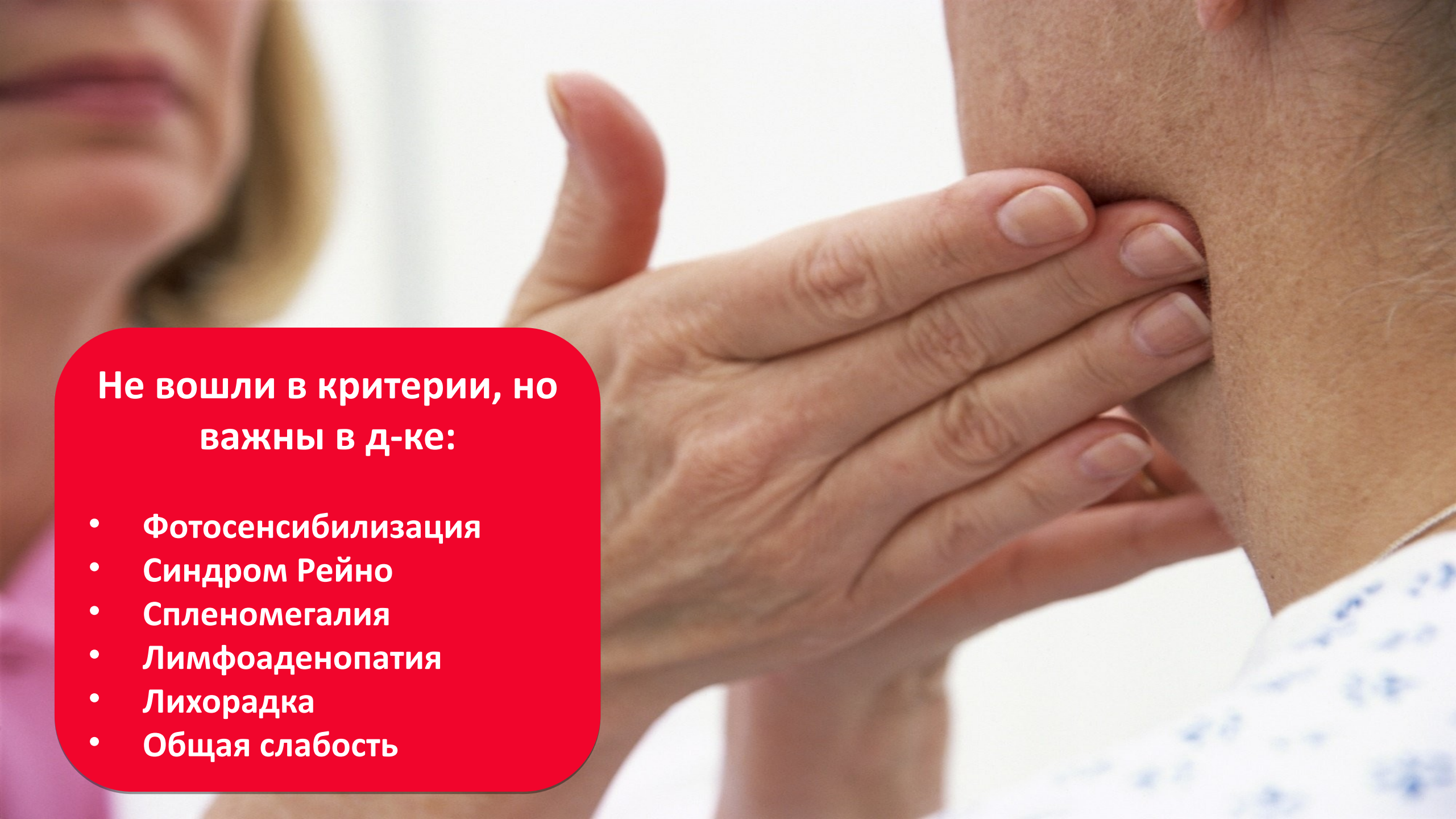
Ат к фосфолипидам – волч а-коаг, ложно - + тест на сиф, анти-кардиолипин (выс или средн титры IgA, Ig G или IgM), ат к β_2 -гликопротеину

16

Низкий уровень комплемента – C3, C4 или CH50

17

«+» прямой тест Кумбса–если нет гемолит анемии



**Не вошли в критерии, но
важны в д-ке:**

- **Фотосенсибилизация**
- **Синдром Рейно**
- **Спленомегалия**
- **Лимфоаденопатия**
- **Лихорадка**
- **Общая слабость**

ЛЕЧЕНИЕ СКВ

A close-up photograph of a healthcare professional wearing teal scrubs and teal nitrile gloves. The professional is holding an orange plastic pill container and pouring several white, oval-shaped pills into their open palm. A stethoscope is visible around the professional's neck. The background is a soft, out-of-focus teal color.

Общая схема лечения СКВ

Воздействие на иммунные процессы:

1. Глюкокортикостероиды
2. Цитостатики
3. Аминохинолиновые производные

Воздействие на отдельно резко выраженные синдромы:

1. НПВС
2. Диуретики
3. Гипотензивные препараты
4. Антикоагулянты

Профилактика осложнений иммуносупрессивной терапии:

1. Препараты кальция + витамин Д
2. Противоязвенные препараты

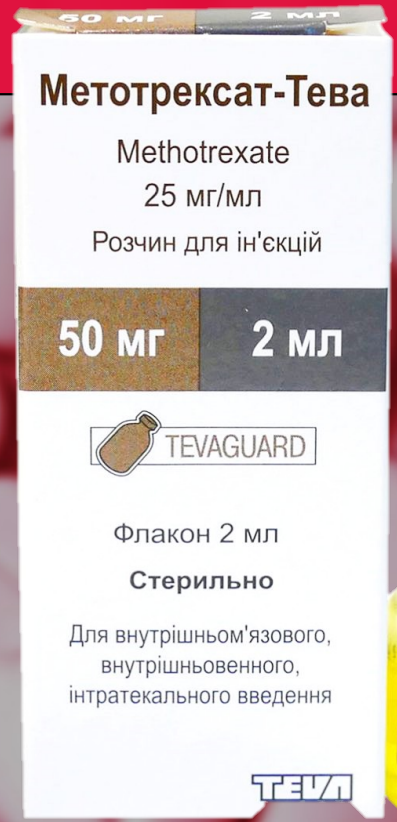
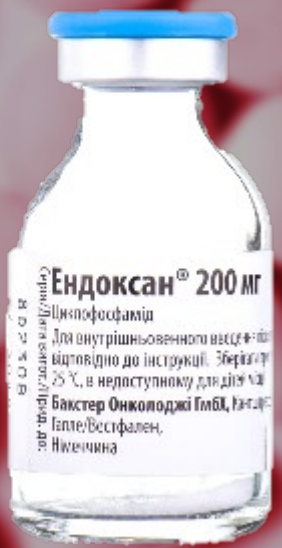
Лечение осложнений иммуносупрессивной терапии:

1. Противоязвенные препараты
2. Сахаропонижающие препараты
3. Бифосфонаты
4. Антибиотики, противогрибковые



Класс	Мех-м д-я	Пр-ты / дозы	Частые ПЭ	Контроль
НПВП	Инг ЦОГ, блок синт ПГ, п/восп / анальг / антипирет	Дикло-фенак 100-200 мг/с, другие	ЖКТ– ПЯК, интерстиц нефрит, пораж печени, АГ	Тошн, боль в эпигастр, мелена, ан кр / м общ, Кр, АСТ,АЛТ
П/маля- рийные	Неясны. Сниж актив Т-кл, инг цитокины	Гидрокси- хлорохин 200-400мг (1- 2т) /сут	Ретинопатия, слабость	Гл дно и поля зр – исходно и 2 р/год
Глюко- корти- коиды	Геном/неген – множ эф-ты на иммун с-му (блок цитокинов и др)	Пр внутрь 0.25-2.0 мг/кг/сут МПр в/в 500- 1000 мг/с -3- бд	↑ м.т., АГ, СД, катаракта, отеки, ↓ К, слаб, глау, инфекции	АД, глюк (3-4 р/год), К, липиды (1 р/год), денсито (1 р/год)

Класс	Мех-м д-я	Пр-ты / дозы	Частые ПЭ	Контроль
ПЦТД	Множ эф на им с-му (↓ пролиф Т- и В-кл и др)	ЦФ внутр 1-3 мг/кг/с или в/в 0.5-1 г/м ² 1 р/мес АЗА - внут 1-3 мг/кг/с ММФ -внут 1-3 г/сут МТх – 2.5-20 мг/н	Миело-супрессия, гепатотокс нефротокс нарушение фертильности инфекции, онко	Ан крови (+Тр), Кр, АСТ / АЛТ, ан мочи



Класс	Мех-м д-я	Пр-ты / дозы	Частые ПЭ	Контроль
Ингибиторы кальциневрина	<p>↓ активнос-ти Т-лимфо-цитов</p> <p>Преим – ВГН (нет эф от др), после транспл орг</p>	<p>Циклоспорин (Сандиммун Неорал) 150 мг/с</p> <p>Такро-лимус (Програф) 0.1 мг/кг/с</p>	<p>Нефротокс гепатотокс</p> <p>5-7 тыс.р / мес</p> <p>нефротокс инфекции опухоли инсомния</p>	<p>Креа, К, АСТ, АЛТ, ан кр общ</p> <p>То же + АД, глюкоза, контр конц пр-та в кр</p>



30-35 тыс.р/мес

**Монокло
нальное
АТ – CD20**

↓ **Количества В-
лимфоцитов**

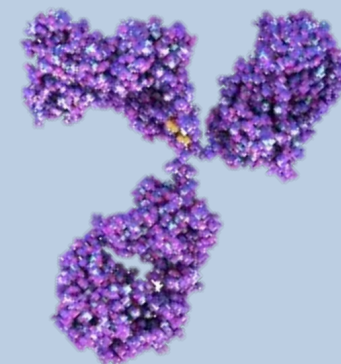
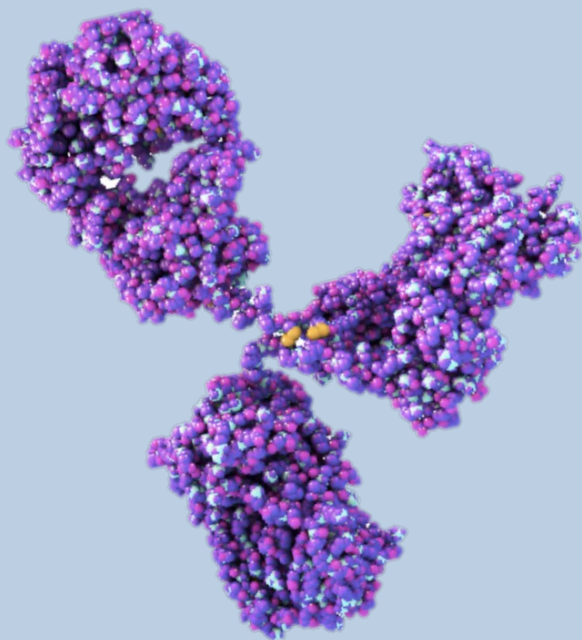
**Преим –
ВГН (нет эф от др)**

**Ритуксимаб
(Мабтера,
Редитукс,
Ретуксим) 1000
мг
в/в / 2 нед – 2 р,
повт кажд 6 мес**

**Инфекции,
анемия, л-
пения, Тр-
пения, нар-
ритма, ИМ**

**Тщат отбор, Тбс,
RoОГК, ан крови
общ, ЭКГ**

100-250 тыс.р / 6 мес



Монокло
нальное
АТ - BlyS

Снижение
дифференц В-
лимфоц

СКВ, не ВГН

Белимуаб
(Бенлиста) в/в
10 мг/кг/ 2-4
нед

Инфекции,
тошнота,
диарея,
инсомния,
депрессия

То же, жалобы
ЖКТ, инфекц, общ
ан кр, невролог

27 тыс.р / мес



Оценка степени активности СКВ

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLEDAI, SLEDAI-SELENA

Судороги - 8	Протеинурия >0.5г/л - 4
Психоз – 8	Лейкоцитурия>5 без ИМС - 4
Орган пораж г.м.-8	Вновь возн эритема - 2
Нар зрения - 8	Вновь возн алопеция - 2
Нар ч/м нервов - 8	Вновь возн язвы сл - 2
Люпусная гол боль - 8	Плеврит - 2
Церебро-васк катастр - 8	Перикардит - 2
Васкулит - 8	Низк комплемент - 2
Артрит - 4	Ат-dsDNA - 2
Миозит - 4	Лихорадка - 1
Эр цилиндры - 4	Тр-пения < 100 - 1
Гематурия - 4	Лейкопения < 3 x 10 ⁹ - 1



Степени активности:

0 баллов – нет активности
 1-5 баллов – низкая активность
 6-10 баллов – средняя степень активности
 11-19 баллов – высокая активность
 20 и > баллов – очень высокая активность

Минимальная активность/ минимальное обострение

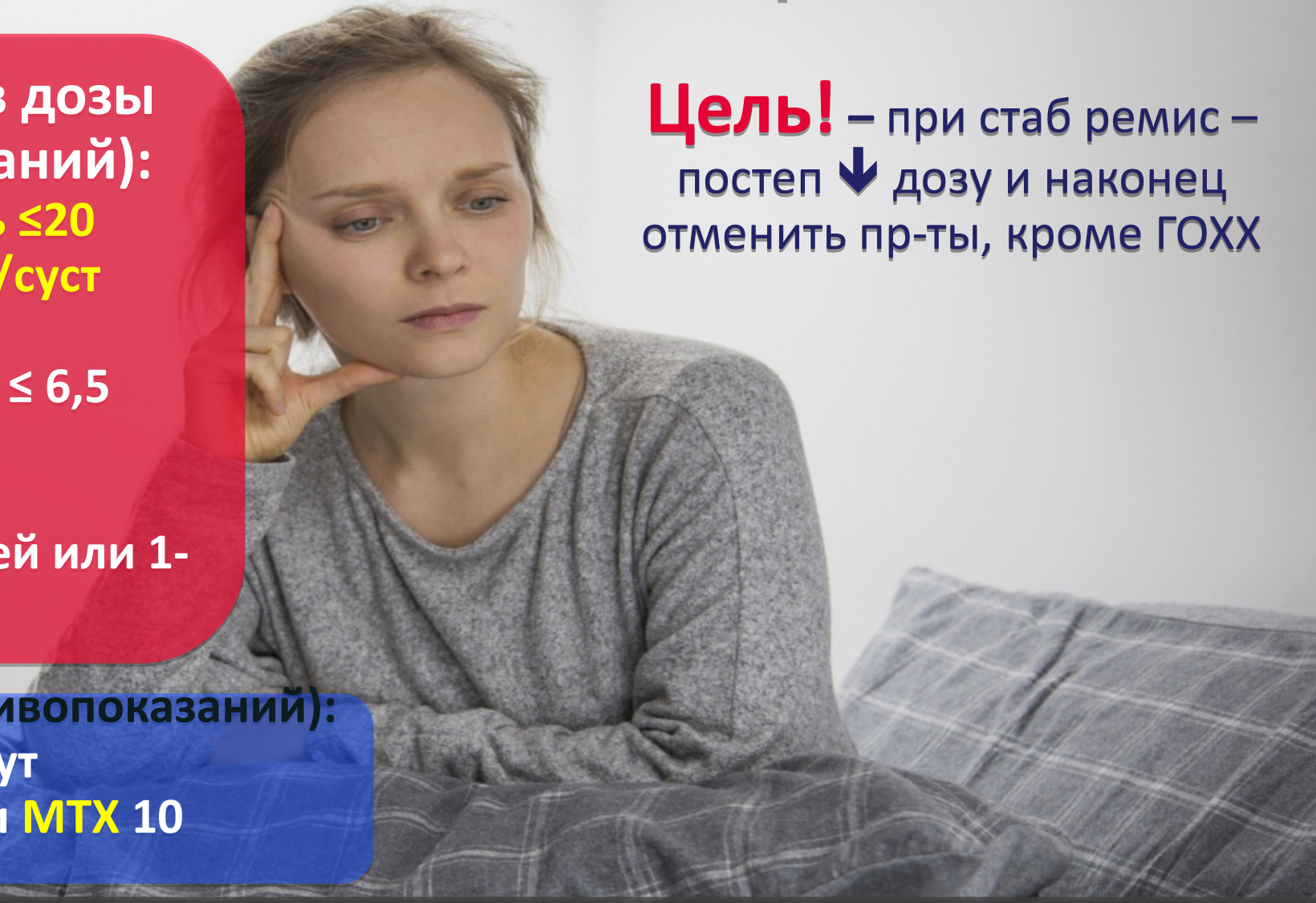
Стартовые пр-ты и целев дозы
(если нет противопоказаний):

- ✓ ГК: предниз -местн / внутрь ≤ 20 мг/сут - 1-2 нед или в/м / в/суст метил-предниз 80-120 мг
- ✓ + гидроксихлорохин (ГОХХ) $\leq 6,5$ мг/кг/сут
- ✓ и/или МТХ 7,5-15 мг/нед
- ✓ и/или НПВП (несколько дней или 1-2 нед)

Поддерж дозы (если нет противопоказаний):

- ✓ преднизолон $\leq 7,5$ мг/сут
- ✓ + ГОХХ 200 мг/сут и/или МТХ 10 мг/нед

Цель! – при стаб ремис –
постеп ↓ дозу и наконец
отменить пр-ты, кроме ГОХХ



Клинические проявления СКВ:

Слабость, скулов сыпь, диффузная алопеция,
язвы слиз рта, артралгии, миалгии, Тр $50-149 \times 10^9/\text{л}$

Умеренная активность / умеренное обострение

Старт пр-ты и целев дозы (нет п/показаний):

- ✓ **Преднизолон внутрь** $\leq 0,5$ мг/кг/с **или МП** в/в ≤ 250 мг 1-3 р или в/м 80-120
- ✓ **+ АЗА** 1,5-2,0 мг/кг/с или МТХ 10-25 мг/нед или ММФ 2-3 г/с или Цспор $\leq 2,0$ мг/кг/с
- ✓ **+ ГОХХ** $\leq 6,5$ мг/кг/с

Поддерж дозы (если нет противопоказаний):

Пр $\leq 7,5$ мг/сут **+ АЗА** 50-100 мг/с **или МТХ** 10 мг/н **или ММФ** 1 г/с **или Цспор** 50-100 мг/с **+ГОХХ** 200/с

Цель! – при стаб ремис – постепен \downarrow дозу и наконец отменить пр-ты, кроме ГОХХ

Клинические проявления:

Лихорадка, волч сыпь $\leq 2/9$ поверх тела, кож васкулит, алопеция+ восп скальпа, артрит, плеврит, перикардит, гепатит, Тр = $25-49 \times 10^9/л$

Высокая активность / тяжелое обострение

Цель! – при стаб ремис – постепенное ↓ дозу и наконец отменить пр-ты, кроме ГОХХ

Старт пр-ты и целев дозы :

- ✓ Пр внутрь $\leq 0,5$ мг/с +/или МП в/в 500 мг 1-3 р
- ✓ Или Пр $\leq 0,75-1$ мг/кг/с
- ✓ + АЗА 2,0-3,0 мг/кг/с или ММФ 2-3 г/с или ЦФ в/в или Цспор $\leq 2,5$ мг/кг/с
- ✓ + ГОХХ $\leq 6,5$ мг/кг/с

Поддерж дозы:

Пр $\leq 7,5$ мг/сут + АЗА 50-100 мг/с или ММФ 1-1,5 г/с или Цспор 50-100 мг/с + ГОХХ 200/с

Клинические проявления:

Волч сыпь > 2/9 поверх тела, миозит, тяж плеврит / перикардит с выпотом, асцит, энтерит, миелопатия, психоз, спут сознания, неврит зр нерва, Тр < 25 x 10⁹/л

Дополнительные лечебные подходы

- ✓ **Фотопротекция** (кремы с SPF 30-50, > 50), льняная или спец (UPF) одежда)
- ✓ **Изменение стиля жизни** (отказ от курения, контр м тела, дозир физ нагрузки)
- ✓ **Контроль сопутствующих состояний:**
 - ✓ ИБС / АГ – АСК, статин, ИАПФ / сарт
 - ✓ Остеопороз – Са / D3 / бифосфонат
 - ✓ СД – контроль гликемии
- ✓ **Эстрогены (ГЗТ / КА)** – увел риск обострений и тромбозов (АФС)

Выводы

СКВ – часто (1 : 1000)
Живут на 25 лет меньше
Настороженность,
особ у молодых Жен !

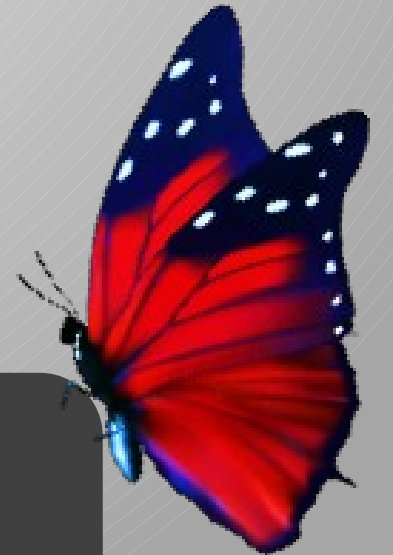
Чаще – серология
(ANA, ds-DNA, АФ-
АТ) !

Только серология:
ГОХХ 200, набл окулиста,
серол контр каждые 3-4
мес

«Легкая» СКВ:
Фотопротекция, ГОХХ, ↓
дозы ГК, МТХ, АЗА, НПВП

«Умерен / тяжелая» СКВ
(+ВГН, ЦНС):
+ ЦФ, ↑ дозы ГК, ММФ,
пульсы ГК / ЦФ, биол пр-ты

Тромботические
нарушения:
Варфарин (НМО)
АСК,
НОАК - ?



Спасибо за внимание!

