

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

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Педиатрии ИПО

Рецензия д.м.н., профессор Емельянчик Е. Ю.
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности педиатрия Васильевой О.Л.

Тема реферата «Диагностика и лечение СКВ».

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+ / -
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+ / -
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+ / -
10.	Итоговая оценка	отлично (-)

Дата: «__» _____ 2020 год

Подпись рецензента


(подпись)


(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)

Васильева О.Л.
(ФИО ординатора)


14.01.2020
О.Л. Васильева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.
Проверил: д.м.н., проф. Емельянчик Е.Ю.

Реферат
На тему: «Диагностика и лечение СКВ»

Выполнила:
врач-ординатор Васильева О.Л.

Красноярск, 2020 г

Содержание

1. Определение
2. Диагностика
3. Диагностические критерии
4. Лечение
 - 4.1 Цели лечения
 - 4.2 Фармакологическое лечение
 - 4.3 Лечение отдельных клинических проявлений
 - 4.4 Коморбидная патология
5. Диспансерное наблюдение
6. Вывод
7. Лечение

1. Определение

Системная красная волчанка — 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 иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

2. Диагностика

Жалобы и анамнез

В дебюте заболевания наиболее часто пациенты могут жаловаться на повышение температуры до субфебрильных/фебрильных цифр, недомогание, слабость, анорексию, потерю массы тела, выпадение волос, язвы во рту, покраснение кожи лица и зоны декольте, повышенную фоточувствительность, пятнистые и/или геморрагические высыпания на коже, синюшные пятна на коже; онемение и/или посинение, и/или побеление пальцев рук и ног; язвочки на конечностях; боли в мышцах, суставах; утреннюю скованность в суставах, припухание суставов; кровотечения из носа, чувство нехватки воздуха, кровохарканье, головные боли, головокружение, выраженные боли в животе, примеси крови в стуле, тошноту, отеки на лице и ногах; нарушение поведения, психозы, судороги.

Рекомендуется провести анализ гинекологического и акушерского анамнеза матери пациента. Необходимо собрать данные о течении предыдущих беременностей. Выяснить, имели ли место внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие. Данные о течении настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности). Данные о течении родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).

При анализе анамнеза жизни пациента особое внимание следует обратить на клинические проявления инфекций, наличие контакта с лицами, болеющими туберкулезом; наличие аллергических реакций, а также реакций на профилактические прививки, инсоляцию. Рекомендуется провести анализ наследственного анамнеза: выявить наличие родственников с ревматическими болезнями, в том числе с СКВ.

Анализ анамнеза заболевания с установлением характера дебюта, а также особенностей и длительности течения заболевания: выяснить, что предшествовало развитию болезни (физическая, психологическая травма; острая респираторная, бактериальная инфекция; вакцинация, инсоляция); получал ли пациент антибактериальные препараты (какие, какова была их доза и продолжительность приема).

Физикальное обследование.

Рекомендуется провести оценку общего состояния пациента: оно может быть средней тяжести, иногда тяжелое. Тяжесть состояния определяется выраженностью общих симптомов, степенью распространенности поражения. В редких случаях уже в дебюте заболевания и при дальнейшем течении у пациентов развиваются полиорганная недостаточность, поражение центральной нервной системы.

Оцениваем наличие лихорадки у пациента, исключить инфекционные причины ее появления. В течение первого года болезни лихорадка отмечается у 35–90% болеющих СКВ, за весь период болезни ее можно наблюдать у всех пациентов. Температура тела — от субфебрильной до фебрильной, постоянная (иногда по типу ремитирующей). Эффект от применения антибактериальных препаратов отсутствует.

Осмотр кожных покровов и слизистых оболочек на наличие следующих симптомов:

- волчаночная бабочка (часто, более чем в 80% случаев);
- фотосенсибилизация (часто, более чем в 50% случаев);
- неспецифические кожные высыпания (часто, более чем в 50% случаев при высокой активности СКВ);
- алоpecia (часто, в 30% случаев);
- поражение слизистых оболочек (часто, более чем у 30% детей в активном периоде заболевания);
- ксеродермия, деформация и ломкость ногтей (часто, в активном периоде заболевания);
- синдром Рейно (редко; у детей с СКВ значительно реже, чем у взрослых — в 15–20% случаев);
- эритемные высыпания на открытых участках кожи;
- дискоидные очаги (очень редко, менее 5%);
- капиллярит (обычно в остром периоде заболевания);
- геморрагические высыпания;
- сетчатое ливедо;
- волчаночная энантема;
- афтозный стоматит;
- хейлит.

Осмотр и пальпация всех групп суставов. Нужно оценить цвет кожи над суставом, местную температуру, наличие отека и боли. Артрит, поражающий два или более суставов, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом, артралгией, является признаком СКВ. Необходимо обследовать суставы на наличие припухлости, оценить температуру кожи над коленными и голеностопными суставами. При одностороннем воспалении суставов всегда определяют разницу температуры кожи. Необходимо проверить объем пассивных и активных движений в суставах. Оценка подвижности суставов: в случае отсутствия болезненности в суставах при обычной амплитуде движений необходимо оценить появление боли (защитного напряжения мышц, сопротивления) при максимальной амплитуде движений. Оценивают симметричность движений. С целью выявления боли или скованности движений рекомендуется оценить походку пациента при ходьбе и при беге, особое внимание при этом стоит обратить на наличие/отсутствие хромоты.

Рекомендуется провести обследование костной системы. Поражение костей — один из клинических признаков СКВ. У 10–15% пациентов развивается асептический некроз (костно-хрящевая секвестрация со вторичным остеосклерозом) эпифиза головки бедренной кости. Другие кости поражаются редко. Клинически проявляется стойкой болью и нарушением функции сустава.

Обследование мышечной системы — пальпация, определение мышечного тонуса и мышечной силы. Миозит, подтвержденный повышенными уровнями креатинфосфокиназы

и/или с помощью электромиографии или гистологическим исследованием, отражает степень активности.

Пальпация лимфатических узлов для оценки наличия лимфаденопатии. Лимфаденопатия развивается у 11–45% пациентов; лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции, размером до 1,5 см.

Обследование сердечно-сосудистой системы: перкуссия границ и аускультация сердца и сосудов, пальпация сосудов, определение пульса и артериального давления. Пульс — в пределах нормальных значений, но может быть значительно учащен; артериальное давление — нормальное или выявляется артериальная гипертензия. Сосуды при пальпации безболезненны, шумы над аортой и отходящими от нее артериями не выслушиваются.

Обследование дыхательной системы (определить наличие цианоза, кровохарканья, затруднение дыхания; определить частоту дыхания; провести перкуссию и аускультацию легких) с целью оценки наличия поражений легких (часто при СКВ, до 80% случаев) — плевритов (часто, 20–30% случаев), острого волчаночного пневмонита (редко, менее 5% пациентов, зачастую при высокой активности заболевания), легочных (альвеолярных) геморрагий (редко, в 5%, но потенциально фатальное проявление), легочной гипертензии (редко), тромбозов сосудов и инфаркта легких (очень редко).

Осмотр полости рта, перкуторно определить размеры печени и селезенки, провести пальпацию живота. Поражение желудочно-кишечного тракта развивается у 30–40% детей с СКВ. Клинически отмечаются снижение аппетита, тошнота, боли в животе, иногда диарея. Поражение кишечника проявляется геморрагиями, инфарктами и некрозами с последующей перфорацией, и развитием кишечного кровотечения или фибринозного перитонита; встречается редко, существенно ухудшает прогноз, определяет развитие волчаночного абдоминального криза.

Поражение печени характеризуется гепатомегалией, гепатитом. При сочетании СКВ с антифосфолипидным синдромом развиваются инфаркты печени, тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари). Поражение поджелудочной железы (панкреатит) может быть следствием патологического процесса в рамках СКВ или воздействия больших доз глюкокортикостероидов. Также появляются язвенный стоматит, глоссит, хейлит; в тяжелых случаях — пародонтоз с выпадением зубов. Перкуторно возможно выявление увеличения размеров печени и селезенки, пальпаторно — выраженная болезненность в эпигастрии, точках проекции двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, в области края печени, по ходу кишечника.

Рекомендуется определить наличие отеков, артериальной гипертензии, оценить диурез. Выделяют 5 вариантов течения волчаночного нефрита: изолированная бессимптомная гематурия или протеинурия; острый нефротический синдром (может быть проявлением тромботической микроангиопатии, прогрессирования диффузного пролиферативного волчаночного нефрита, реже инфаркта почки, ассоциированного с антифосфолипидным синдромом); нефротический синдром, который может быть изолированным или сочетаться с нефритическим синдромом (основной причиной нефротического синдрома является диффузный пролиферативный и мезангиальный волчаночный нефрит); макрогематурия может быть проявлением острого нефротического синдрома, который редко наблюдается у пациентов с СКВ, а также тромбоза почечных вен (осложнение нефротического синдрома или антифосфолипидного синдрома); хроническая болезнь почек.

Рекомендуется провести обследование на наличие клинических проявлений антифосфолипидного синдрома. Для антифосфолипидного синдрома у пациентов с СКВ характерны:

- венозный, реже артериальный тромбоз;
- кожные проявления: сетчатое ливедо (участки «мраморной» кожи, синяки, кровоподтеки, именуемые как «ливедо»), крупные язвы, напоминающие гангренозную пиодермию, постфлебитические язвы, пурпура, ладонная и подошвенная эритема, узелки, пустулы, поверхностные кожные некрозы, дигитальная гангрена, поверхностные тромбофлебиты, злокачественные атрофические папулезоподобные элементы, множественные геморрагии в подногтевом ложе;
- синдром Снеддона: сочетание цереброваскулярной патологии и распространенного ливедо, при этом нередко имеются элементы синдрома Рейно. Неврологическая патология проявляется преходящими нарушениями мозгового кровообращения, кризами, инсультами, иногда повторными, эпилептическими припадками, нарушениями когнитивных функций;
- поражение сердца: неинфекционный эндокардит;
- легочная гипертензия;
- ренальная дисфункция и/или артериальная гипертензия (следствие тромбоза или эмболии);
- поражение ЦНС: инсульты как следствие тромбоза или эмболии, транзиторные ишемические атаки, хорей, синдром Гийена–Барре, поперечный миелит, симптоматика, похожая на рассеянный склероз, судороги, мигрень.

Лабораторная диагностика.

Неспецифические виды исследований:

ОАК: увеличение СОЭ, лейкопения (обычно лимфопения), тромбоцитопения; возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии, гипохромной анемии, связанной с хроническим воспалением, скрытым желудочным кровотечением или приемом некоторых ЛС.

БХАК: Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, для анализа токсичности лекарственных препаратов определяются концентрации общего белка, альбумина, железа, ионизированного кальция, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, холестерина, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, амилазы, липазы, электролитов, триглицеридов, ферритина.

Повышение показателей функции печени и/или почек, и/или поджелудочной железы может быть проявлением токсического воздействия иммунодепрессантов и/или ГИБП, повышение уровня глюкозы — стероидного диабета.

Определение уровня общего белка, альбумина, холестерина для исключения нефротического синдрома.

Определение уровня общего билирубина и его фракций для исключения гемолиза.

Определение уровня лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы для исключения поражения печени, гепатита, и/или полимиозита.

Определение уровня триглицеридов, лактатдегидрогеназы, ферритина, СРБ для исключения гемофагоцитарного синдрома и инфекционного осложнения.

Определение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия для исключения почечной недостаточности.

Определение уровня амилазы, липазы для исключения панкреатита, панкреонекроза.

Определение иммунофенотипа лимфоцитов для исключения иммунодефицитного состояния. Для СКВ характерно повышение уровня В лимфоцитов. Проводится всем пациентам, в том числе получающим ГИБП и/или глюкокортикостероиды, и/или иммунодепрессанты, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими.

При подозрении на волчаночный нефрит рекомендуется определение общей гемолитической активности комплемента (СН50) и его компонентов (С3, С4) для установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ. Снижение общей гемолитической активности комплемента (СН50) и его компонентов (С3, С4) обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита, в отдельных случаях может быть следствием генетически детерминированного дефицита.

Рекомендуется определение ревматоидного фактора, который нередко выявляется у детей с СКВ с выраженным суставным синдромом.

Всем пациентам с СКВ при клинических проявлениях поражения щитовидной железы рекомендуется определение Т3 и Т4 (общих и свободных), уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Повышение уровня тиреотропного гормона при нормальном содержании Т4 говорит о субклиническом гипотиреозе, при сниженной концентрации Т4 — о клиническом гипотиреозе.

Всем пациентам с подозрением на СКВ с целью дифференциальной диагностики с болезнями почек, исключения других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений рекомендуется проведение клинического анализа мочи, микроскопического исследования осадка мочи, суточной экскреции эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров, белка. 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 входят в классификационные критерии СКВ. Кроме того, почечные проявления СКВ (протеинурия, гематурия и т. д.) входят в критерии активности СКВ. При СКВ выявляется гематурия и/или протеинурия, цилиндрурия (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, смешанные цилиндры). Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии клинические исследования мочи выполняются с целью оценки активности гломерулонефрита. Наличие изолированной микрогематурии может быть нежелательным явлением лечения метотрексатом.

Всем пациентам с подозрением на СКВ с фебрильной лихорадкой и/или другими клиническими проявлениями острого воспалительного ответа (сепсиса) рекомендуется проведение прокальцитонинового теста с целью дифференциальной диагностики. При остром воспалительном ответе значение будет высоким. При СКВ без инфекционных осложнений прокальцитониновый тест — отрицательный.

Всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками острого воспалительного ответа (сепсиса) рекомендуется проведение микробиологического исследования крови и мочи. Всем пациентам с СКВ при наличии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта рекомендуется выполнение эзофагогастродуоденоскопии с исследованием биоптата слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori*.

Всем пациентам с СКВ, часто болеющим острой респираторной инфекцией, бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР-органов, рекомендуются консультации врача-оториноларинголога для выявления очагов хронической инфекции.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется определение скорости клубочковой фильтрации почек по формуле Шварца для выявления поражений почек. Снижение клубочковой фильтрации по формуле Шварца свидетельствует о развитии почечной недостаточности. Коагулограмма, определение функций адгезии и агрегации тромбоцитов: контроль гемостаза, маркеров тромбоза при АФС, контроль тромбоцитарного звена гемостаза.

Всем пациентам с СКВ при наличии признаков развития антифосфолипидного синдрома или инфекционных осложнений рекомендуется определение С-реактивного белка (СРБ) для исключения антифосфолипидного синдрома или инфекционных осложнений. Повышение СРБ нехарактерно для СКВ. Повышение СРБ может свидетельствовать о развитии антифосфолипидного синдрома (при прочих клинических и лабораторных проявлениях) и/или инфекционных осложнений.

Исследования, проводимые в целях установления диагноза.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется определение антинуклеарных антител для установления диагноза. Положительный тест на АНФ входит в классификационные критерии СКВ, при этом нередко бывает положительным у пациентов с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями.

Всем пациентам с подозрением на СКВ рекомендуется определение антител к Sm-антигену. Антитела к Sm-антигену выявляются у 20–50% пациентов; специфичны для СКВ. Они редко встречаются при других системных заболеваниях соединительной ткани и являются одним из критериев диагностики СКВ. При этом, однако, концентрация анти-Sm не коррелирует с активностью системной красной волчанки.

Анти-дсДНК – имеет существенное значение для оценки активности болезни, прогнозирования развития обострений и эффективности проводимой терапии. Анти-дсДНК тест может быть отрицательным в раннем начале заболевания, после лечения, в период клинической ремиссии. Отрицательный результат в любом периоде болезни не исключает СКВ (выявляется у 20 - 70% больных СКВ).

Проведение реакции Кумбса. Положительная реакция Кумбса выявляется у 30–40% пациентов, но лишь у 10–15% развивается гемолиз.

Антифосфолипидные антитела (к кардиолипину, к β 2-гликопротеину I, а также волчаночный антикоагулянт) обнаруживаются у 50–60% детей с СКВ и, как и ложноположительная реакция Вассермана, являются серологическими маркерами вторичного антифосфолипидного синдрома.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется определение антинейтрофильных цитоплазматических антител SLC70 и антител к рибонуклеопротеину.

Всем пациентам при подозрении на СКВ рекомендуется определение антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену), для дифференциальной диагностики с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, легочным фиброзом, синдромом Шегрена. Антитела к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену), неспецифичны для СКВ; ассоциированы с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом и легочным фиброзом. Их обнаруживают у 60–80% пациентов с синдромом Шегрена; характерны для заболевших подострой кожной и лекарственной волчанкой.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение теста на выявление волчаночного антикоагулянта (LA1/LA2). Положительный тест на волчаночный антикоагулянт является признаком СКВ и входит в его классификационные критерии. Нарушение коагуляции наблюдается у большинства пациентов с СКВ. Волчаночный антикоагулянт выявляется у 20% пациентов; у таких пациентов чаще развиваются тромботические осложнения, такие как венозные тромбозы (часто), артериальные тромбозы в области нижних конечностей, мозговых вен, в сосудах легких (реже). У пациентов с артериальным тромбозом развивается васкулит.

Исследования, повторяемые перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии:

Всем пациентам с СКВ перед назначением/коррекцией противоревматической терапии рекомендуется проведение серологических исследований для исключения микоплазменной, хламидийной и кишечной инфекций. Определение антител классов А, М, G в крови к *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* проводится пациентам, получающим глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также пациентам с данными о перенесенной кишечной инфекции в течение последнего месяца, и/или клиническими проявлениями кишечной, и/или хламидийной, и/или микоплазменной инфекции. Обследование на хламидийную и микоплазменную инфекцию проводится также пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией.

Перед назначением/сменой иммунодепрессантов и/или ГИБП проводить обследование пациентов с СКВ на наличие туберкулеза в соответствии с клиническими рекомендациями по туберкулезу.

Всем пациентам с СКВ, получающим противоревматическую терапию, при выявлении признаков пневмонии рекомендуется определение уровня антител классов М и G к пневмоцистам в сыворотке крови. Всем пациентам с СКВ, получающим глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, при выявлении очаговой и/или интерстициальной пневмонии рекомендуется проведение микроскопического исследования смывов из зева/мокроты на пневмоцисты.

Инструментальные методы исследований

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов. Проводят УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов. Могут выявляться инфаркты печени и/или селезенки, признаки панкреатита, панкреонекроза, холестаза; УЗ-признаки инфаркта почки; нефрита, нарушений почечного кровотока с обеднением его по периферии, нарушением дифференцировки почечных слоев. Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение УЗИ щитовидной железы с целью выявления поражений щитовидной железы. При поражении щитовидной железы выявляются увеличение или уменьшение ее размеров, изменение структуры.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение эхокардиографии с целью выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее существенное влияние на тяжесть и течение СКВ оказывает наличие легочной артериальной гипертензии. УЗ-признаки миокардита выявляются у 5–15% пациентов, выпота в перикард — почти у 70%; также могут выявляться признаки эндокардита — вальвулит, вегетации на клапанах;

наиболее часто поражаются митральный, аортальный и трикуспидальный клапаны с развитием недостаточности или стеноза.

Проведение электрокардиографии (ЭКГ) для выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, могут выявляться изменения, характерные для ишемии миокарда; нарушения ритма сердца (полная АВ-блокада, пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахикардия).

Оценка функции внешнего дыхания проводится с целью выявления поражений легких. При поражении легких определяется нарушение легочной вентиляции по обструктивно-рестриктивному типу. Проводится всем пациентам с поражением легких перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии.

Всем пациентам для подтверждения/исключения поражения легких при СКВ, а также для дифференциальной диагностики с другими ревматическими болезнями, туберкулезом, саркоидозом, объемными образованиями рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости (при необходимости — с внутривенным болюсным контрастированием).

Всем пациентам с СКВ при наличии диспептических явлений и перед назначением или коррекцией противоревматической терапии рекомендуется проведение эзофагогастроуденоскопии с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Могут выявляться эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Проводится всем пациентам при наличии диспептических явлений и/или длительном применении глюкокортикостероидов, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии.

Всем пациентам с СКВ с подозрением на тромботические осложнения рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или магнитнорезонансной ангиографии. Всем пациентам с СКВ с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения рекомендуется проведение КТ/МРТ головного мозга в сосудистом режиме. При СКВ на компьютерных томограммах легких визуализируются двусторонний выпот в плевральную полость, усиление интерстициального рисунка, утолщение костальной плевры, симптом «матового стекла», инфильтративные изменения, характерные для геморрагического альвеолита. Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии КТ/МРТ проводится всем пациентам для выявления/исключения остеомиелита, остеонекроза, а также пациентам с артритом, выраженным болевым синдромом, нарушением функции в суставах.

Всем пациентам с подозрением на СКВ для дифференциальной диагностики с объемными образованиями, лимфопролиферативными заболеваниями, туберкулезом внутрибрюшных лимфатических узлов, гнойным воспалением в брюшной полости рекомендуется проведение КТ/МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Могут выявляться инфаркты печени, селезенки, почек, признаки гломерулонефрита; панкреатита/панкреонекроза, увеличение мезентериальных лимфоузлов.

Всем пациентам с подозрением на СКВ при наличии суставного синдрома и пациентам с СКВ при наличии признаков вторичного коксартроза перед назначением или коррекцией

терапии рекомендуется проведение КТ/МРТ суставов с целью дифференциальной диагностики с юношеским идиопатическим артритом. Для поражения суставов при СКВ не характерны деструктивные изменения, типичные для юношеского идиопатического артрита. При КТ/МРТ тазобедренных и/или коленных суставов может выявляться остеонекроз. Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии КТ/МРТ проводится всем пациентам с признаками вторичного коксартроза.

Всем пациентам с СКВ с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или в значительной мере повышенным кальпротектином перед назначением или коррекцией терапии рекомендуется проведение толстокишечной эндоскопии, видеоэндоскопии, биопсии прямой кишки с помощью видео эндоскопических технологий, гистологическое исследование препарата слизистой оболочки различных отделов толстой кишки для определения степени активности заболевания.

Исследования, проводимые в целях установления диагноза.

Всем пациентам с СКВ с очагами деструкции в костях, не типичными для СКВ, рекомендуется проведение сцинтиграфии костей для дифференциальной диагностики с новообразованиями и метастатическим поражением костей. Всем пациентам с СКВ с очагами деструкции в костях, не типичными для СКВ, при неоднозначных результатах сцинтиграфии костей или невозможности ее выполнения рекомендуется проведение трепанобиопсии для дифференциальной диагностики с новообразованиями и метастатическим поражением костей.

Пациентам с СКВ с клиническими и лабораторными признаками гломерулонефрита рекомендуется проведение биопсии почек для установления типа поражения почек по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Всем пациентам с подозрением на СКВ при наличии увеличенных лимфоузлов (периферических, внутригрудных и/или внутрибрюшных) рекомендуется проведение биопсии увеличенного лимфоузла с последующим цитологическим и гистологическим исследованием биоптата для дифференциальной диагностики с гемабластозами, лимфопролиферативными заболеваниями, метастатическим поражением костного мозга. Наиболее частым поражением лимфоузлов, ассоциированным с СКВ, является шейный некротизирующий лимфаденит (болезнь Кикучи), который в некоторых случаях может являться манифестацией клинических проявлений СКВ.

Пациентам с подозрением на СКВ для дифференциальной диагностики с гемабластозами, лимфопролиферативными заболеваниями, метастатическим поражением костного мозга рекомендуется проведение пункции костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга.

Консультации специалистов.

- консультация нефролога – с целью определения тактики лечения при ВН;
- консультация невролога – при развитии неврологической симптоматики; а также при развитии ПМЛ, у пациентов на иммуносупрессивной терапии, включая ритуксимаб;

- консультация психиатра – при наличии психотических расстройств для решения вопроса о назначении психотропной терапии, необходимости лечения в специализированном стационаре суицидальными мыслями);
- консультация окулиста – при зрительных нарушениях;
- консультация акушера-гинеколога – по показаниям;
- консультация хирурга – при наличии боли в животе с рвотой «кофейной гущей» и диареей;
- консультация ангиохирурга – при АФС с тромбозами сосудов;
- консультация эндокринолога – при аутоиммунном тиреоидите и другой эндокринной патологии;
- консультация инфекциониста – при подозрении на развитие интеркуррентной инфекции;
- консультация гематолога, онколога – при подозрении онкогематологического заболевания
- консультация гастроэнтеролога – при поражении слизистой рта, при дисфагии (часто ассоциируется с феноменом Рейно), при анорексии, тошноте, рвоте, диарее, пептических язвах.

3. Диагностические критерии.

Критерии классификации системной красной волчанки (СКВ) уже были подготовлены трижды, в 1982, 1997 и 2012 годах.¹⁻³

Критерии классификации СКВ, опубликованные EULAR и ACR в 2019 году, должны помочь диагностировать заболевание на более раннем этапе.

Новые критерии классификации СКВ должны выполнять несколько основных задач:

- 1) диагностировать заболевание у людей с истинной аутоиммунной СКВ
- 2) не диагностировать СКВ при заболеваниях, имитирующих СКВ, таких как вирусные инфекции, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, гематологические заболевания, первичный антифосфолипидный синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитико-уремический синдром
- 3) количественно определить значение (весомость) отдельных симптомов
- 4) позволить диагностировать заболевание на более ранней стадии (еще до периода тяжелых изменений органов)
- 5) позволить диагностировать СКВ у детей.

Критерием включения является, по меньшей мере, однократное обнаружение у пациента антинуклеарных антител (ANA), определяемых путем непрямой иммунофлюоресценции на клетках HEp-2 (или эквивалентный тест) в титрах $\geq 1: 80$. Критерии сгруппированы в 7 клинических категорий и 3 иммунологические категории (таблица 1). Большинство категорий содержат несколько симптомов заболевания, которым присваивается конкретное числовое значение (количество баллов) в зависимости от клинической значимости данного симптома. Для расчета общего количества баллов у данного пациента из каждой категории выбирается симптом с наибольшим количеством баллов (достаточно, чтобы он когда-либо имел место; не обязательно на момент оценки). Другие причины клинических симптомов, не связанные с СКВ, должны быть исключены — в том числе

другие системные заболевания соединительной ткани, инфекции, новообразования, лекарственные эффекты, заболевания кроветворной системы и кожные заболевания. Валидация новых критериев показала их схожую чувствительность (96,1 % против 96,7 %) и бóльшую специфичность (93,4 % против 83,7 %) по сравнению с критериями 2012 г.

Таблица 1. Критерии классификации системной красной волчанки согласно EULAR/ACR 2019.

Критерий включения	
антинуклеарные антитела (ANA) в титрах $\geq 1:80$ на HEp-2 или в эквивалентном тесте (когда-либо)	
если отсутствуют — СКВ не диагностируется	
если присутствуют — применить дополнительные критерии	
Дополнительные критерии	
1) не засчитывается, если есть иное объяснение симптома, чем СКВ	
2) достаточно проявления симптома хотя бы один раз	
3) классификация данного случая как СКВ требует наличия по крайней мере одного симптома клинической категории и в общей сложности ≥ 10 баллов	
4) симптомы (критерии) не обязательно должны возникать одновременно	
5) из каждой категории учитывается только один симптом с наибольшим количеством баллов	
Категории	Баллы
клинические	
конституциональные	
– лихорадка	2
гематологические	
– лейкопения	3
– тромбоцитопения	4
– аутоиммунный гемолиз	4
нейро-психиатрические	
– делирий	2
– психоз	3
– судороги	5

<p>кожно-слизистые</p> <ul style="list-style-type: none"> – нерубцовая алопеция – изъязвления ротовой полости – подострая кожная или дискоидная красная волчанка – острая кожная красная волчанка 	<p>2</p> <p>2</p> <p>4</p> <p>6</p>
<p>серозные оболочки</p> <ul style="list-style-type: none"> – плевральный или перикардальный выпот – острый перикардит 	<p>5</p> <p>6</p>
<p>скелетно-мышечные</p> <ul style="list-style-type: none"> – воспаление ≥ 2 суставов 	<p>6</p>
<p>почечные</p> <ul style="list-style-type: none"> – протеинурия $>0,5$ г/24 ч <p>биопсия почки:</p> <ul style="list-style-type: none"> – класс II или V ВН – класс III или IV ВН 	<p>4</p> <p>8</p> <p>10</p>
иммунологические	
<p>антифосфолипидные антитела</p> <ul style="list-style-type: none"> – антикардиолипиновые или анти-$\beta 2$GP1 или волчаночный антикоагулянт 	<p>2</p>
<p>система комплемента</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение концентрации C3 или C4 – снижение концентрации C3 и C4 	<p>3</p> <p>4</p>
<p>СКВ-специфические антитела</p> <ul style="list-style-type: none"> – анти-dsDNA или – анти-Sm 	<p>6</p> <p>6</p>
<p>СКВ — системная красная волчанка, ВН — волчаночный нефрит</p>	

Пациент может быть диагностирован как пациент с СКВ, если у него есть антинуклеарные антитела (ANA) с титром $\geq 1: 80$ на HEp-2 или в эквивалентном тесте, а сумма баллов ≥ 10 , при этом хотя бы один симптом относится к клинической категории.

4. Лечение

4.1 Цели лечения.

Основные цели – достижение ремиссии или минимально возможной активности, долгосрочной выживаемости, профилактика обострений заболевания, предупреждение необратимых органических повреждений, улучшение качества жизни пациента, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.

Ремиссия (длительное отсутствие клинических и лабораторных признаков болезни без использования ГК и иммуносупрессивных препаратов) встречается редко.

У больных с ремиссией [значение индекса активности SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≤ 3 баллов при использовании аминохинолиновых препаратов] и низкой активностью СКВ [SLEDAI ≤ 4 баллов и общая оценка врача PGA (physician global assessment) ≤ 1 балла на фоне приема ГК $\leq 7,5$ мг/сут по преднизолону (ПЗ), иммуносупрессивных препаратов] отношение шансов (ОШ) для предупреждения необратимых органических повреждений и предотвращения обострений заболевания оказалось сопоставимым (ОШ 0,5–0,7). В связи с этим при лечении СКВ необходимо стремиться к достижению ремиссии или низкой активности заболевания.

Особое место занимают оценка течения болезни и достижение ремиссии при волчаночном нефрите (ВН). Так, при ВН терапия должна быть направлена как минимум на достижение «частичной» ремиссии (снижение протеинурии на 50% и более и концентрации креатинина сыворотки в пределах 10% от исходного уровня через 6–12 мес терапии) или «полной» ремиссии (протеинурия $< 0,5$ г/сут и значение СКФ в пределах 10% от исходного уровня). Однако может потребоваться лечение в течение 1-2 лет.

Предупреждение обострений заболевания является важным этапом лечения СКВ. Факторы риска, способствующие обострению СКВ, – молодой возраст в дебюте заболевания, отсутствие применения антималярийных препаратов, непрерывно-рецидивирующая клиническая и иммунологическая активность – высокие уровни антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), низкий уровень компонентов комплемента. Предупреждение обострений основано на тщательном мониторинге пациентов, входящих в группу риска развития обострения (например, с ВН), максимально быстром и эффективном подавлении активности в период обострения, более широком назначении ГИБП как в фазе индукции, так и в фазе поддержания низкой активности/ремиссии.

Для определения клинической ремиссии, так же как и активности заболевания, используют валидированные индексы активности – SLEDAI, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale) либо ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) и общую оценку врача (PGA). Различают ремиссию, которая поддерживается на фоне терапии, – «медикаментозную ремиссию» (только стабильный прием ГК и ПЗ ≤ 5 мг/сут, иммунодепрессантов) и ремиссию, сохраняющуюся без лечения, – «немедикаментозную ремиссию» (допускается только прием ГК). Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в ранней диагностике, и внедрение в клиническую практику современных терапевтических программ, частота выявления ремиссии при СКВ остается крайне низкой.

Таблица 2. Определение активности СКВ по шкале SELENA- SLEDAI

Балл	Проявление	Определение
------	------------	-------------

8	Эпилептический приступ	Недавно возникший (последние 10 дней). Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уремией или лекарственными препаратами
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум 2 из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия.
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях.
8	Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов, включая головокружение, развившееся вследствие СКВ.
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее. Исключить таковое вследствие атеросклероза или гипертензии.
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	Более 2 пораженных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры

4	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения. Исключить моче-каменную болезнь, инфекционные и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление белка в моч в количестве >0,5 грамм в сутки
4	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения. Исключить инфекционные причины
2	Высыпания	Новые или продолжающиеся высыпания на коже воспалительного характера
2	Алопеция	Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности СКВ
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности СКВ
2	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие СКВ
2	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое подтверждение перикардита
2	Низкий уровень комплемента	Снижение CH50, C3 или C4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня антител к ДНК	>25% связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	>38°C. Исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	<100 000 клеток /мм ³
1	Лейкопения	<3000 клеток /мм ³ . Исключить лекарственные причины
	Общий балл (сумма баллов отмеченных проявлений)	

Для оценки степени активности учитываются признаки СКВ у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от степени их тяжести, улучшения или ухудшения состояния.

Интерпретация значения суммарного балла: очень высокая активность – IV (20 баллов и выше); высокая активность – III (11-19 баллов); умеренная активность – II (6-10 баллов); минимальная активность – I (1-5 баллов); отсутствие активности – 0 баллов.

Частота проведения оценки степени активности СКВ проводится при каждом визите пациента. Увеличение баллов между двумя визитами на 3-12 баллов интерпретируется как умеренное обострение, более чем на 12 баллов – как тяжелое обострение СКВ.

4.2 Фармакологическое лечение.

Таблица 3. Фармакологическое лечение внепочечных проявлений при СКВ согласно рекомендаций EULAR 2019		
Степень тяжести заболевания	Лечение 1-й линии	Лечение 2-й линии ^a
легкая степень (общие симптомы, легкий артрит, поражение ≤9 % поверхности кожи, количество тромбоцитов 50 000–100 000/мкл, SLEDAI ≤6, симптомы С или ≤1 симптом В по BILAG)	– ГХ [А] – ГКС п/о или в/м [А]	– ГХ [А] – ГКС п/о или в/м [А] – МТ или А3А [В]
средняя степень (артрит, поражение 9–18 % поверхности кожи, кожный васкулит занимает ≤18 % поверхности кожи, количество тромбоцитов 20 000–50 000/мкл, серозит, SLEDAI 7–12, ≥2 симптома В по BILAG)	– ГХ [А] – ГКС п/о или в/в [А] – МТ или А3А [В] – ИК [В] – ММФ [В]	– ГХ [А] – ГКС п/о или в/в [А] – БЛМ [А] – ИК [С] – ММФ[С]
тяжелая степень (тяжелое поражение жизненно важных органов [почек, ЦНС, костного мозга, легких, брыжеечных артерий], количество тромбоцитов <20 000/мкл, острый гемофагоцитарный синдром, признаки тромботической тромбоцитопенической пурпуры, SLEDAI >12, ≥1 симптом А по BILAG)	– ГХ [А] – ГКС п/о или в/в [А] – ММФ[С] – ЦФ [С]	– ГХ [А] – ГКС п/о или в/в [А] – ЦФ [С] – РТМ

Гидроксихлорохин

ГХ является одним из немногих препаратов, одобренных FDA для лечения СКВ. Учитывая данные о положительных эффектах, ГХ рекомендован всем больным СКВ. Гидроксихлорохин применяется перорально в дозе 100–400 мг/сут. Длительный прием обеспечивает профилактику обострений, снижение активности, риска развития кардиоваскулярных осложнений, сахарного диабета 2-го типа, способствует уменьшению дозы ГК. Раннее назначение ГХ сопровождается снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов.

При длительном применении ГХ (20-летней непрерывной терапии) у 10% пациентов развивалась ретинопатия, в связи с этим обсуждается необходимость регулярного мониторинга его концентрации в крови. Для дозы ГХ менее 5 мг/кг/сут риск развития ретинопатии очень низок, в связи с этим суточная доза препарата не должна превышать этот порог. Следует отметить, что при СКВ эффективной считается доза ГХ 6,5 мг/кг/сут, вопрос о его эффективности в более низкой дозе требует дальнейшего изучения. Пациентам

с СКВ, имеющим длительную ремиссию, доза препарата может быть уменьшена, хотя ни в одном из исследований эта стратегия не рассматривается.

Глюкокортикоиды

ГК являются основным терапевтическим средством при СКВ, эффект от которого развивается вскоре после назначения. Доза ГК зависит от активности заболевания.

При наличии признаков низкой активности заболевания рекомендуется терапия преднизолоном перорально для индукции ремиссии в начальной дозе 0,25–0,75 мг/кг в сутки. Длительность приема — 4–6 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей 0,2–0,3 мг/кг в сутки. Длительность приема — несколько лет.

Всем пациентам с СКВ при наличии признаков умеренной активности заболевания рекомендуется назначение начальной дозы преднизолона — 0,7–1,0 мг/кг в сутки. Длительность приема — 6–8 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сутки. Длительность приема — несколько лет.

При высокой степени активности Преднизолон для приема внутрь применяют в дозе 1,5–2 мг/кг в сутки (70–80 мг/сут); длительность приема максимальной дозы составляет 6–8 нед. В течение 3 мес дозу преднизолона постепенно снижают до 30 мг/сут. После этого снижение суточной дозы преднизолона проводится медленнее. Обострение обычно развивается при достижении дозы 25–20 мг/сут. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей 0,2–0,3 мг/кг в сутки. Длительность приема составляет несколько лет. При развитии обострения заболевания доза преднизолона может повышаться до максимальной. Абсолютное показание для назначения высоких доз ГК – быстро прогрессирующее поражение жизненно важных органов – почек, центральной нервной системы (ЦНС), системный васкулит, альвеолит.

В то же время длительный прием ГК даже в средних и низких дозах приводит к развитию неблагоприятных реакций (катаракта, глаукома, остеопороз, сахарный диабет, поражение желудочно-кишечного тракта, атеросклероз, артериальная гипертензия и др.). Поддерживающая доза ГК не должна превышать 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. По возможности лечение ГК следует прекратить. Риск развития нежелательных реакций увеличивается при использовании постоянных доз ГК >7,5 мг/сут, причем в некоторых исследованиях показано, что и более низкие их дозы могут способствовать появлению НР. Для минимизации дозы пероральных ГК возможно применение метилпреднизолона в/в (доза зависит от активности болезни и массы тела, обычно 250–1000 мг/сут в течение 3 дней), что позволяет в короткие сроки получить клинический эффект и использовать низкие начальные дозы ГК для перорального приема и быстро их снижать.

Иммуносупрессивные препараты

Применение при СКВ иммуносупрессивных (цитостатических) препаратов позволило увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов, а также подавить активность болезни на фоне лечения низкими дозами ГК. Всем пациентам с СКВ, при наличии активного ВН, поражения ЦНС и/или развития васкулита, геморрагического альвеолита, высокой активности болезни и резистентности к ГК, возникновения НР на ранних этапах лечения ГК, необходимости быстрого снижения поддерживающей дозы ГК, превышающей 15–20 мг/сут, рекомендовано назначение цитостатических препаратов.

Выбор цитостатиков зависит от клинических проявлений болезни, возраста пациента, детородного потенциала, безопасности и стоимости препарата.

Метотрексат (МТ) и азатиоприн (АЗА) назначают пациентам при неэффективности ГК и ГХ, учитывая их относительный профиль безопасности.

Метотрексат назначается в дозе 10–15 мг/м² в неделю перорально или подкожно. Возможные побочные эффекты: миелотоксичность и интерстициальный пневмонит, обратимое повышение трансаминаз, фиброз печени.

Всем пациентам с СКВ, принимающим метотрексат, рекомендуется назначение фолиевой кислоты для минимизации частоты нежелательных побочных явлений. Фолиевая кислота принимается в дни, свободные от приема метотрексата, в дозе 1–5 мг.

Клинический мониторинг: исходно рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, ОАК и печеночные показатели, затем ОАК и печеночные показатели каждые 2 нед. Временная отмена и/или снижение дозы при повышении печеночных ферментов выше референтных значений, числе нейтрофилов $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ или их быстром снижении; при развитии инфекций или диспепсических явлениях (тошнота, рвота, диарея).

Азатиоприн. Пациентам с СКВ с люпус-нефритом III–V класса или при люпус-нефрите II класса в сочетании с церебральными, кожными проявлениями СКВ, а также в нетяжелых случаях СКВ рекомендуется назначение азатиоприна в составе комбинированной поддерживающей терапии. Азатиоприн назначается в дозе 1–3 мг/кг в сутки (максимальная доза 150 мг/сут) в течение года и более. К побочным эффектам относятся диспепсические явления, гепатотоксичность, сыпь, лейкопения. Для контроля оценивается еженедельно ОАК в течение 1 мес, затем каждые 3 мес. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$

Циклофосфамид (ЦФ) используется при тяжелых поражениях почек, ЦНС, легких, а также при рефрактерности к монотерапии высокими дозами ГК. Всем пациентам с СКВ при высокой активности заболевания и неэффективности монотерапии препаратами глюкокортикостероидов рекомендуется сочетанное использование преднизолона для перорального приема, пульс-терапии метилпреднизолоном и пульс-терапии циклофосфамидом или циклофосфамидом для перорального приема. Для индукции ремиссии предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида. Циклофосфамид для перорального приема назначают в дозе 2,0 мг/кг в сутки в течение 2–3 мес. Циклофосфамид для пульс-терапии применяют в дозе 0,5–0,75 мг/м² 1 раз в 2 нед, или 500–1000 мг/м² (максимально 1,2 г) ежемесячно в течение 6 мес, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 г) каждые 2 нед трижды, а затем каждые 3 нед. Обладает гонадотоксическим эффектом, в связи с чем ЦФ следует применять с осторожностью у женщин и мужчин фертильного возраста. Информация о возможности криоконсервации яйцеклеток должна быть предложена до начала лечения ЦФ. Лейкопения и развитие инфекций так же возможны при приеме ЦФ. Всем пациентам с СКВ, получающим циклофосфамид, рекомендуется назначение ко-тримоксазола перорально в дозе 5 мг/кг для профилактики развития пневмоцистной пневмонии. Следует также учитывать другие риски терапии ЦФ, такие как развитие геморрагического цистита, обратимой алопеции, лейкопения, злокачественных новообразований (лимфома, переходноклеточная карцинома мочевого пузыря).

Клинический мониторинг: еженедельный ОАК на время проведения терапии (обычно 2–3 мес); исходная и ежемесячная оценка функции почек и печени. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ или гематурии.

ОАК на 10-й день при внутривенном введении. Снизить дозу при почечной или печеночной недостаточности до 250–300 мг/м².

Микофенолата мофетил (ММФ) эффективен при почечных и внепочечных проявлениях СКВ. Всем пациентам с СКВ рекомендуется назначение препаратов микофеноловой кислоты в следующих случаях: при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или нежеланием пациента; для поддержания ремиссии волчаночного нефрита, индуцированной циклофосфамидом; для индукции ремиссии и обеспечения стероидсберегающего эффекта при неэффективности циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина.

Доказано положительное действие ММФ на экстраренальные проявления СКВ – анемию, тромбоцитопению, поражение кожи, альвеолит. Несомненные преимущества ММФ (селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного и гонадотоксического действия и пр.) позволяют рассматривать этот препарат в качестве одного из наиболее перспективных средств у больных СКВ. В то же время, учитывая тератогенные свойства ММФ, применение препарата должно быть прекращено по крайней мере за 6 нед до зачатия.

ММФ применяется в дозе 600 мг/м² дважды в день в течение 6 мес, микофеноловая кислота — в дозе 450 мг/м² поверхности тела 2 раза/сут.

К побочным действиям относятся: супрессия костного мозга; острая диарея; легочный фиброз.

Каждые 2 недели оценивают ОАК в течение 2 мес, затем ежемесячно. Основные показатели функции печени и почек оцениваются ежемесячно до нормализации состояния. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ либо при значительных побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта.

Циклоспорин (в дозах менее 5 мг/кг в сутки, внутрь, каждые 12 часов) – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным ВН, и тромбоцитопении. В ряде исследований показано положительное действие невысоких доз препарата при анемии, лейкопении, кожных проявлениях СКВ, полисерозите и артрите. Возможно назначение циклоспорина для поддержания ремиссии после окончания курса циклофосфамида, при непереносимости циклофосфамида, при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме (V класс нефрита), при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерных к ГКС.

Генно-инженерные биологические препараты

Ритуксимаб представляет собой генно-инженерные химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. По структуре ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G1. РТМ вызывает быструю и длительную деплецию В-клеток, что сопровождается выраженным снижением активности заболевания уже на ранних сроках лечения. Результаты подтверждают целесообразность назначения РТМ больным с высокой активностью заболевания, при поражении жизненно важных органов и угрожающих состояний, однако до сих пор РТМ применяется при СКВ off label.

Пациентам с СКВ в случае неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами и развитии на этом фоне геморрагического альвеолита,

волчаночного нефрита, поражения центральной нервной системы, тромбоцитопении для индукции ремиссии рекомендуется применение преднизолона перорально, пульс-терапии метилпреднизолоном, циклофосфамида, или других иммунодепрессантов сочетать с генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимабом.

Ритуксимаб применяется в дозе 375 мг/м² на введение 1 раз/нед внутривенно в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м² поверхности тела дважды с интервалом 14 дней.

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, рекомендуется осуществлять лечение в условиях специализированной медицинской организации с наличием лабораторных и диагностических подразделений для свое временной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб (и в сочетании с циклофосфамидом), рекомендуется назначение ко-тримоксазола перорально в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки для профилактики пневмоцистной пневмонии на время лечения ритуксимабом, а также в течение 1 года после его отмены (уровень достоверности доказательств 5).

Всем пациентам с СКВ, получающими ритуксимаб, при появлении катаральных явлений, лихорадки и признаков пневмонии по компьютерной томографии рекомендуется начать внутривенное введение внутривенно ко-тримоксазола + триметоприма 15 мг/кг в сутки (по триметоприму), кларитромицинаж, вк 15 мг/кг в сутки и цефтриаксонаж 50–100 мг/кг в сутки. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Проведение компьютерной томографии легких для исключения интерстициальной пневмонии; серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр; исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист; исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр; рекомендуется продолжить лечение ко-тримоксазолом + триметопримом и кларитромицином в течение 14–21 дня, цефтриаксоном — 14 дней. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не раньше, чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков острой оппортунистической инфекции и окончания антибактериальной терапии

Белимумаб.

Стимулятор В-лимфоцитов (BLyS) -это цитокин суперсемейства TNF, продуцируемый миелоидными клетками и необходимый для созревания В-клеток, выживания и выработки иммуноглобулинов. У пациентов с системной красной волчанкой наблюдается избыточная экспрессия BLyS, что приводит к повышению уровня BLyS в плазме крови. Существует сильная корреляционная связь между степенью активности СКВ и уровнем BLyS в плазме крови.

Белимумаб (БЛМ) является человеческим моноклональным антителом класса IgG1 λ , которое специфически связывается с растворимым BLyS человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, но за счет связывания с BLyS и его нейтрализации белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в т.ч. аутореактивных, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие Ig.

Белимумаб, продемонстрировал умеренную эффективность и был одобрен для применения у взрослых, с 2019 года разрешен FDA у детей.

При отсутствии противопоказаний пациентам с высокой клинической активностью СКВ, с поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, гематологическими и иммунологическими нарушениями, частым развитием обострений и зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, а также высоким риском развития осложнений терапии (повреждение органов), инфекций рекомендуется применение БЛМ. Данных об эффективности БЛМ у больных с поражением почек и ЦНС недостаточно. Эффект препарата следует ожидать через 4–6 мес использования.

4.3 Лечение отдельных клинических проявлений

Кожные проявления.

К настоящему времени накоплено большое количество исследований с хорошей доказательной базой, посвященных кожной красной волчанке (ККВ). Сильными рекомендациями являются применение солнцезащитных средств и отказ от курения. При нетипичном или рефрактерном течении кожного поражения целесообразно проведение биопсии кожи для подтверждения диагноза ККВ. К лекарственным препаратам первой линии относят топические препараты, содержащие ГК и/или ингибиторы кальциневрина, антималярийные средства как в монотерапии, так и в сочетании с системными ГК; доза последних зависит от тяжести кожного поражения. ГХ – препарат выбора среди антималярийных средств, с учетом его множественных положительных эффектов и, возможно, меньшей ретиноксичности, в сравнении с хлорохином. При недостаточном ответе на терапию ГХ или его доказанном негативном воздействии на сетчатку можно дополнительно присоединить квинакрин (не зарегистрирован в РФ) или назначить его вместо ГХ. У 40% пациентов с ККВ не удается достичь положительного лечебного эффекта от препаратов первой линии. В таких случаях к терапии ККВ может быть добавлен МТ, а также ретиноиды, ММФ или микофеноловая кислота в кишечнорастворимой оболочке. В некоторых работах при назначении БЛМ и РТМ отмечался положительный лечебный эффект в отношении кожно-слизистых проявлений СКВ, но эти исследования не обладают достаточной доказательной базой. При этом РТМ менее эффективен в отношении хронических форм ККВ. При отсутствии лечебного эффекта рекомендовано применение МТ или АЗА, при генерализованном кожном васкулите или буллезном поражении кожи – болюсное введение ЦФ в сочетании с МП. При неэффективности – синхронная интенсивная терапия.

Нейропсихические нарушения при СКВ.

Нейропсихические нарушения относятся к тяжелым проявлениям СКВ. Диагностика нейропсихических нарушений при СКВ (НПСКВ) требует междисциплинарного подхода для исключения сходных состояний, вызванных другими заболеваниями (инфекциями, опухолями, метаболическими нарушениями и др.). Необходимо учитывать наличие факторов, характерных как для НПСКВ (тип и сроки манифестации, наличие экстраневрологических проявлений активности СКВ, аномальные изменения при нейровизуализации и исследовании спинномозговой жидкости, наличие аФЛ), так и для альтернативных диагнозов. При развитии тяжелых, жизнеугрожающих состояний, связанных с поражением ЦНС, показано экстренное введение ЦФ в/в в сочетании с пульс-терапией МП с последующим назначением высоких доз ГК. При отсутствии эффекта в течение первых 3–4 дней от начала интенсивной терапии рекомендовано лечение РТМ. При

эмболическом/тромботическом/ишемическом механизме развития симптоматики назначают ом – антитромботические препараты (антикоагулянты, антиагреганты). Различия между патофизиологическими процессами трудно четко дифференцировать, у некоторых пациентов они могут встречаться одновременно, в такой ситуации необходимо сочетанное назначение иммуносупрессивной и антитромботической терапии. Пациентам с СКВ и цереброваскулярным поражением проводится обследование и лечение в соответствии с рекомендациями, разработанными для острой фазы цереброваскулярных заболеваний в общей популяции. Дополнительно осуществляется контроль за экстраневрологическими проявлениями СКВ. При психических расстройствах применяется психотерапия, которая проводится психиатром или психотерапевтом: антипсихотики – при психозе, анксиолитики – при тревожных расстройствах и т. п.

Гематологические нарушения.

При гематологических нарушениях (тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии) часто используются иммуносупрессанты. Препаратами первой линии при тяжелой волчаночной тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9$ /л) являются ГК в средних/высоких дозах в комбинации с цитостатиками, оказывающими стероидосберегающий эффект: АЗА, ММФ или ЦС (последний обладает наименьшей миелотоксичностью). Возможно проведение в/в пульс-терапии высокими дозами МП (1–3 дня). В случае недостаточного эффекта от высоких доз ГК или во избежание связанных с ГК инфекционных осложнений в период обострения может использоваться в/в человеческий иммуноглобулин (ВВИГ). Лечение тромбоцитопении обычно длительное, нередко на фоне снижения дозы ГК встречаются рецидивы. При отсутствии эффекта от терапии ГК (т. е. сохранении тромбоцитопении $\leq 50 \cdot 10^9$ /л) или при рецидиве следует рассмотреть присоединение РТМ, учитывая его положительный эффект в отношении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, и ЦФ. Применение агонистов тромбопоэтина или спленэктомия рассматриваются как крайний вариант терапии тромбоцитопении. Аутоиммунная гемолитическая анемия при СКВ встречается реже, чем тромбоцитопения, в ее лечении также используются ГК, цитостатики и РТМ. Аутоиммунная лейкопения – самое частое из гематологических проявлений СКВ, но редко требует лекарственной коррекции. Необходимо исключать другие причины данного состояния, особенно лекарственно-индуцированные.

Поражение почек.

Пациенты с высоким риском развития ВН (мужской пол, ювенильный дебют, серологическая активность, включая позитивность по антителам к С1q) должны находиться под тщательным контролем для выявления ранних признаков поражения почек, мониторинг которых следует проводить каждые 3 мес.

Выбор схемы лечения и его продолжительности основан на оценке результатов гистологического исследования (морфологический класс ВН (Таблица 4), индексы активности и хронизации) и лабораторных показателей (протеинурии и сывороточного креатинина).

Таблица 4. Морфологическая классификация ВН.

Морфологическая классификация ВН, предложенная в 2003г. Международными обществами нефрологов и почечных патологов ISN/RPS, включает шесть классов изменений. Она является основой определения прогноза и тактики лечения.

I класс. Минимальный мезангиальный ВН. Нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии.
II класс. Мезангиопролиферативный ВН. Мезангиальная гиперклеточность с мезангиальными иммунными депозитами.
III класс. Очаговый ВН. Сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением менее 50% клубочков в биоптате.
IV класс. Диффузный ВН. Сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением более 50% клубочков. Класс IV подразделяют на диффузный сегментарный пролиферативный (IV-S) (> 50% пораженных клубочков с сегментарными изменениями) и диффузный глобальный пролиферативный (IV-G) (>50% пораженных клубочков с глобальными изменениями). При III и IV классах обычно обнаруживают субэндотелиальные депозиты. В III и IV классах ВН выделяют несколько подклассов в зависимости от наличия активных (пролиферативных), хронических (склерозирующих) морфологических изменений или их сочетания: А, С, А/С, соответственно.
V класс. Мембранозный ВН характеризуется субэпителиальными депозитами при иммунофлуоресцентной микроскопии и значительным утолщением стенки капилляров клубочков. Мембранозные изменения могут быть изолированными или сочетаться с пролиферативными. Их сочетание обозначают как класс V+ III или класс V+ IV.
VI класс. Склерозирующий ВН. Более 90% клубочков полностью склерозированы.

Выделяют индукционную (продолжительность 3–6–12 мес) и поддерживающую фазы лечения. Согласно рекомендациям EULAR и APP, в индукционную фазу лечения III и IV классов ВН используют режимы «EURO-LUPUS» – в/в введение низких доз ЦФ по 500 мг 1 раз в 2 нед продолжительностью 3 мес или пероральный прием ММФ 2–3 г/сут в течение 6 мес в сочетании с высокими дозами ГК (в/в МП 500–750 мг 3 дня подряд + прием ПЗ перорально в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед); или NIH-режим (разработан National Institute of Health – NIH, США) – в/в введение высоких доз ЦФ 0,5–1 г/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес в сочетании с ПЗ перорально по 0,7–1,0 мг/кг в сутки, с последующим снижением до низких доз ГК. Индукционная терапия ВН V класса с нефротическим синдромом осуществляется с использованием ММФ 2–3 г/сут в течение 6 мес в комбинации с ПЗ 0,5 мг/кг в сутки, альтернативой может быть ЦФ, ЦС.

Около 20–30% пациентов резистентны к индукционной терапии ВН. Тактика лечения «рефрактерного» ВН: комбинации в/в ЦФ (в том числе и мегадозы: ЦФ 0,75–1 г/м² 1 раз в мес в течение 6 мес, далее 1 раз в 3 мес на протяжении 2–3 лет (NIH-режим) или ММФ 2–3 г/сут с ГК, в/в введение РТМ (по 500–1000 мг 1 раз в 1–2 нед, максимально 2000 мг 1 раз в 6 мес), ВВИГ (0,5–1,0–2,0 г/кг), плазмаферез, иммуноадсорбция, назначение ЦС в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Высокие дозы ГК (ПЗ 0,5–1 мг/кг в сутки) назначаются не более чем на 2 мес, с постепенным снижением до минимальных значений ПЗ ≤7,5 мг/сут при достижении частичного или полного ответа на терапию.

Быстрое снижение суточной протеинурии (до ≤1 г/сут к 6-му или до ≤0,8 г/сут к 12-му месяцу терапии) является предиктором долгосрочного благоприятного исхода ВН.

Необходимо осуществлять мониторинг каждые 2–4 нед в течение 2–4 мес от момента установления диагноза или обострения ВН, включая клинический анализ крови, определение массы тела, АД, уровня креатинина, альбумина, липидов и электролитов в сыворотке крови, протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрении, расчет СКФ. Каждые 6 мес следует контролировать иммунологические маркеры СКВ: концентрацию С3- и С4-компонентов комплемента, антидсДНК и антител к С1q-компоненту комплемента. Более информативным предиктором обострения ВН являются не абсолютные значения перечисленных показателей, а их изменения в динамике. При достижении полного или частичного ответа мониторинг проводится каждые 3–6 мес.

4.4 Коморбидная патология.

Антифосфолипидный синдром.

Антифосфолипидный синдром (АФС) - симптомокомплекс, рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипидных антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГП I). АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям.

Клинические критерии:

1 Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

2 Патология беременности

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода

документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или

б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или

в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

Лабораторные критерии

1 Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

2 Антитела к β 2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течении 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

3 Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам).

- а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстаринное время
- б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой
- в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов
- д) исключение других коагулопатий, как, например ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови)

Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается если менее 12 недель или более 5 лет выявляются аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с а) наличием и б) отсутствием факторов риска тромбозов. В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано разделять больных АФС по следующим категориям: 1 выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации); 2а. Только ВА; 2б. только аКЛ; только антитела к β 2-гликопротеину I.

Антифосфолипидные антитела следует определять у всех пациентов с СКВ.

Присутствие аФЛ ассоциировано с тромботическими осложнениями, акушерской патологией и высоким риском необратимых повреждений. Недавний метаанализ подтвердил эффективность низких доз аспирина в первичной профилактике тромбозов в группе пациентов с СКВ, позитивных по аФЛ. Но, учитывая потенциальный риск кровотечений, возникает необходимость определения конкретных подгрупп пациентов, нуждающихся в данной терапии: пациенты с СКВ и любым уровнем позитивности по аФЛ, либо только с профилем аФЛ высокого риска тромбозов (позитивность по трем классам аФЛ, наличие волчаночного антикоагулянта – ВА, высокий уровень антител к кардиолипину – аКЛ). Кроме низких доз аспирина больные СКВ с аФЛ могут получать терапию низкомолекулярным гепарином в периоды, сопряженные с высоким риском тромботических осложнений (беременность или послеоперационный период), несмотря на формальное отсутствие убедительных доказательств.

Инфекции

Инфекции были признаны наиболее распространенной сопутствующей патологией у педиатрических пациентов с волчанкой. Увеличение частоты инфекций связано с иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения. У детей СКВ протекает более агрессивно, чем у взрослых, требуя более мощной иммуносупрессии и тем самым создавая склонность к инфекциям.

Было отмечено, что высокая активность, почечные и нервно-психические проявления, терапия циклофосфамидом или микофенолатом мофетила, а также более высокие дозы ГКС, присутствующие в схеме лечения, повышают риск развития серьезных инфекций.

В рейтинге наиболее распространенных инфекций оказались инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, инфекции мочевыводящих путей с лихорадкой, сепсис и опоясывающий лишай.

Возбудители инфекций включают как оппортунистические, так и общие патогенные микроорганизмы.

Мерами защиты является, в первую очередь, вакцинация, согласно рекомендациям EULAR, разработанным для аутоиммунных ревматических заболеваний. Сезонная иммунизация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции (вакцины Pneumovax, Превенар) рекомендована всем пациентам с СКВ вне обострения и высокой активностью болезни. В исследованиях показано, что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции не приводит к обострению СКВ, у большинства пациентов наблюдается образование защитных антител. В настоящее время стала доступна в общей популяции вакцинация против вируса Herpes zoster, но необходимых исследований при СКВ не проводилось. Следует избегать иммунизации данной категории больных живыми ослабленными вакцинами и не проводить ее в период обострения или высокой активности СКВ.

Крайне актуальной проблемой являются ранняя диагностика и лечение сепсиса. Для клинической характеристики степени органной дисфункции, связанной с инфекцией, может применяться валидированная шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), в которой оцениваются три клинических признака: значение систолического АД ≤ 100 мм рт. ст., респираторного индекса ≥ 22 в 1 мин, ментального статуса по Глазго < 15 баллов. Наличие двух из трех перечисленных показателей в период, близкий к началу инфекции, ассоциировано с высоким риском неблагоприятного прогноза, продолжительного нахождения в отделении интенсивной терапии, смерти.

Сердечно-сосудистые заболевания

Второй по частоте сопутствующей патологии были зарегистрированы сердечно-сосудистые заболевания в исследовании коморбидности педиатрических пациентов с СКВ. Ускоренный атеросклероз является одной из основных проблем во взрослом возрасте у пациентов с волчанкой. Причина развития атеросклероза точно не ясна. Атеросклероз у этих пациентов обусловлен не только традиционными факторами риска, такими как возраст и артериальная гипертензия.

В исследовании «The Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE)» выявили факторы риска развития раннего атеросклероза в детском возрасте: увеличение возраста, мужской пол, более длительная продолжительность СКВ, более высокий ИМТ, повышенный клиренс креатинина, более высокий уровень липопротеина А, протеинурия, использования азатиоприна и дозы преднизолона были связаны с увеличением утолщения интимы сонных артерий, что увеличивает развитие раннего атеросклероза в детском возрасте.

Применение низких доз аспирина уменьшает риск сердечно-сосудистых событий при СКВ, и его можно использовать для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, однако возможен риск развития кровотечений. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по применению аспирина и статинов у пациентов с СКВ. Мы считаем, что эти препараты необходимо использовать в зависимости от риска развития ССО, согласно национальным рекомендациям.

Учет факторов риска и их коррекция у больных СКВ имеют огромное значение для снижения вероятности развития ССЗ. Ревматологи обязательно должны контролировать у

пациентов показатели липидного спектра крови (концентрацию холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности), уровень АД, глюкозы, индекс массы тела и/или окружность талии.

5. Диспансерное наблюдение.

Осмотр врачом-ревматологом пациентов, получающих ГКС, иммунодепрессанты и ГИБП проводится 1 раз в мес.

Рекомендуется всем пациентам проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 недели. Рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ.

При снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Пероральный прием ГКС (в случае их применения) продолжить. Клинический анализ крови повторить через 1 неделю, после восстановления показателей возобновляют лечение иммунодепрессантом в той же дозе. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом-ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости пациент госпитализируется в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 недели. Определяют следующие показатели: общий белок; белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, глюкозу, калий, натрий, ионизированный кальций, трансаминазы, щелочную фосфатазу. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или АЛТ, АСТ, и/или билирубина выше нормы. Продолжить прием ГКС перорально. Биохимический анализ крови повторить через 1 неделю, при нормализации показателей возобновить лечение иммунодепрессантом в той же дозе. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом-ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости пациент госпитализируется в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Всем пациентам рекомендовано проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 месяца. Определяются сывороточные концентрации Ig A, M, G; СРБ, комплемент антинуклеарного фактора, ревматоидного фактора, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину, 2-гликопротеину.

Проведение клинического анализа мочи рекомендовано 1 раз в 1 месяца.

Проведение электрокардиограммы 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек 1 раз в 6 месяцев.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение плановой госпитализации в специализированный стационар 2 раза в год с целью проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии. При развитии обострения основного заболевания, серьезных нежелательных явлений или стойкой непереносимости иммунодепрессанта рекомендуется внеплановая госпитализация в специализированный стационар.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение комплексной вторичной профилактики обострений основного заболевания. Вторичная профилактика обострения заболевания и прогрессирования инвалидности у пациента включает:

- пожизненное наблюдение пациентов;
- постоянный контроль безопасности проводимой лекарственной терапии и при необходимости ее коррекция;
- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- обеспечение охранительного режима (ограничение психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);
- предохранение от инсоляции и ультрафиолетового облучения особенно с 10 до 16 часов (использование солнцезащитных кремов с высоким коэффициентом защиты > 30, лучше всего подходят средства с диоксидом титана или оксидом цинка; ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями; отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции).
- Прием витамина D в профилактических дозах.

6. Вывод

Хотя СКВ является редким заболеванием в педиатрической популяции, её последствия могут быть тяжелыми и даже смертельными. Несмотря на то, что этиопатогенез СКВ у детей и взрослых аналогичный, болезнь более тяжело протекает в детском возрасте. Необходимы новые исследования по отдельным проявлениям СКВ влияющие на детей и подростков необходимы для выявления новых прогностических маркеров и определения конкретных терапевтических схем для людей в этом возрастном диапазоне.

7. Список литературы

Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Никишина И. П., Денисова Р. В., Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853

Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Никишина И. П., Денисова Р. В., Подчерняева Н. С., Сухо руких О. А., Шубина Л. С., Часнык В. Г., Костик М. М. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 110–125. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877)

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus/ Annals of the Rheumatic Diseases 2019; **78**:1151-1159.

Rodriguez-Smith, J., & Brunner, H. I. (2019). Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Current Opinion in Rheumatology*, 1. doi:10.1097/bor.0000000000000621

Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, Araujo SA, Silva ACSE. Pediatric lupus nephritis. *J Bras Nefrol*. 2019 Apr-Jun;41(2):252-265. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0097. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30465590; PMCID: PMC6699445.

Brunner HI, Holland MJ, Beresford MW, Ardoin SP, Appenzeller S, Silva CA, Flores F, Goilav B, Avar Aydin PO, Wenderfer SE, Levy DM, Ravelli A, Khubchandani R, Avcin T, Klein-Gitelman MS, Ruperto N, Feldman BM, Ying J; Paediatric Rheumatology International Trial Organisation and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. American College of Rheumatology Provisional Criteria for Clinically Relevant Improvement in Children and Adolescents With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 May;71(5):579-590. doi: 10.1002/acr.23834. PMID: 30680946; PMCID: PMC6483875.

Akca UK, Ayaz NA. Comorbidities of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in children. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 May 13;22(6):21. doi: 10.1007/s11926-020-00899-3. PMID: 32405806.

Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr*. 2018 May;196:22-30.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045. PMID: 29703361.

Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56(suppl_1):i3-i13. doi: 10.1093/rheumatology/kew401. PMID: 28013206.

Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017 Jan;76:10-20. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.004. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27776934.

Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России Национальные рекомендации «Диагностика и лечение нефрита при системной красной волчанке». «Утверждено» 18 декабря 2014 г.