

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

Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Реферат «Системная красная волчанка»

Выполнила врач-ординатор терапевт 2 года
Журавлева Е.А.
Проверила КМН, доцент Верещагина Т. Д.

Красноярск 2020 год

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

Эпидемиология

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения. Пик заболеваемости приходится на 15-25 лет. Женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Диагноз системной красной волчанки должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований. Для подтверждения диагноза требуется не менее 4 из 11 критериев ACR, 1997 г. В случае включения пациента в клиническое исследование рекомендуется использовать диагностические критерии SLICC, 2012, согласно которым для установления диагноза СКВ должно быть 4 критерия, один из которых должен быть иммунологический (любой из: а-ДНК, АНФ, Sm, а-KL, С3, С4).

Диагностические критерии СКВ (ACR, 1997)

1. Сыпь на скулах: фиксированная эритема, с тенденцией к распространению на носогубную зону.
2. Дiskoидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы.
3. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет.
4. Язвы в ротовой полости: изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные.
5. Артрит: неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом.
6. Серозит:
 - плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот),
 - перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии).
7. Поражение почек:
 - персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сутки
 - и/или цилиндрурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная).
8. Поражение ЦНС:
 - судороги,
 - психоз (в отсутствие приема ЛС или метаболических нарушений).

- 9. Гематологические нарушения:
 - гемолитическая анемия с ретикулоцитозом,
 - лейкопения $< 4,0 \times 10^9 /л$ (зарегистрированная 2 и более раза),
 - тромбоцитопения $< 100 \times 10^9 /л$ (при отсутствии приема лекарственных препаратов).
- 10. Иммунологические нарушения:
 - 1. а-ДНК,
 - 2. а-SM,
 - 3. антитела к фосфолипидам,
 - 4. положительный тест на волчаночный антикоагулянт,
 - 5. стойкая ложно-положительная реакция Вассермана (не менее 6 месяцев) при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса.
- 11. Повышение титров АНФ (при отсутствии лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром).

Подсчет баллов.

1. Лечение системной красной волчанки

Общие рекомендации

3.1

Основная цель фармакотерапии СКВ – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (уровень доказательности С), а также снижение риска коморбидных заболеваний (уровень доказательности С). Оценка эффекта терапии должна основываться на стандартизованных индексах: BILAG, SELENA-SLEDAI, SLEDAI2K, SRI, SFI включающих клинико-лабораторные признаки поражения внутренних органов и систем, также индекс глобальной оценки состояния пациента –PGA. Лечение пациентов с СКВ должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (нефрологи, дерматологи, гематологи, кардиологи, невропатологи, психиатры и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С).

3.2

Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела (уровень доказательности С). У больных СКВ повышен риск развития интеркуррентных инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность. Пациенты с повышенным риском подлежат наблюдению и обследованию совместно с профильными специалистами.

3.3

Основное место в лечении СКВ занимают глюкокортикоиды (ГК), цитостатики и аминоксинолиновые препараты (уровень доказательности А). Аминоксинолиновые препараты при отсутствии противопоказаний должны назначаться всем без исключения больным СКВ, длительный прием аминоксинолиновых препаратов обеспечивает профилактику обострений, снижение активности и риск развития кардиоваскулярных осложнений (уровень доказательности А).

3.4

Для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно-важных органов должны быть использованы низкие дозы ГК и/или аминоксинолиновые препараты. НПВП используются в течение короткого времени и только у пациентов с низкой степенью вероятности развития побочных эффектов. При недостаточной эффективности ГК или с целью уменьшения дозы возможно назначение цитостатиков (азатиоприн, мофетила микофенолат или метотрексат), (уровень доказательности А). Рекомендуемая ежедневная доза ГК не должна превышать 20-25 мг, плаквенил назначается в дозе 200-400 мг в день (уровень доказательности А). Пульс-терапия (инфузии 6-метилпреднизолона 3 дня по 500-1000 мг) назначается в случаях торпидного течения (уровень доказательности С). Наряду с основными препаратами при показаниях могут быть использованы антибиотики, препараты крови, противовирусные и противогрибковые препараты, анти-коагулянты, дезагреганты, мочегонные и гипотензивные препараты, статины. При поражении ЦНС могут назначаться седативные, противосудорожные и психотропные препараты.

3.5

У больных СКВ с высокой иммунологической и клинической активностью (высокий уровень анти – ДНК, снижение С3 и С4 компонентов комплемента, SLEDAI 6-10 баллов), без клинических признаков активного волчаночного нефрита и поражения ЦНС рекомендуется применение анти-BLyS терапии (Белимумаб) по 10 мг\кг ежемесячно (рекомендации FDA, 2011 г. уровень доказательности А). Белимумаб назначается больным СКВ с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, неактивным волчаночным нефритом (протеинурия ≤ 2 г), с не критическим уровнем анемии, тромбоцитопении, лейкопении, с частым развитием обострений и с зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, высоким риском развития осложнений терапии (повреждения органов), инфекций. Первые 3 инфузии по 10 мг\кг веса назначаются в стационаре (0-14-28 день) и далее в амбулаторных условиях ежемесячно в течение не менее 6 месяцев.

3.6

Поражение жизненно-важных органов при СКВ может привести к необратимой утрате функции и/или летальному исходу. Например, при нефрите, к развитию терминальной почечной недостаточности, при поражении сердца к тяжелой сердечной недостаточности, угроза жизни нередко наблюдается при поражении ЦНС, развитии альвеолита, анемии и тромбоцитопении. В случаях прогрессирующего течения СКВ, с высокой активностью и тяжелыми поражениями внутренних органов ГК назначаются в высоких (подавляющих) дозах. Обычно применяется преднизолон внутрь в дозах 40-60 мг (или 0.5-1.0 мг\кг веса) (уровень доказательности А). При критических ситуациях или неэффективности назначения преднизолона внутрь применяются инфузии 6-метилпреднизолона

(пульс-терапия 3 дня подряд по 15-20 мг\кг) (уровень доказательности С). ГК гормоны в терапии СКВ занимают особое место и их назначение является обязательным при средней и высокой активности СКВ. Длительность терапии практически не ограничена и может продолжаться в течение многих лет. При достижении улучшения, снижения активности болезни - доза ГК может быть медленно уменьшена (обычно по 1 мг в 7-10 дней) до поддерживающей, которая варьирует в зависимости от течения болезни, поражения того или иного органа или системы, риска развития обострения, коморбидных заболеваний и осложнений. Препаратом выбора для системной или инфузионной терапии ГК является 6-метилпреднизолон. При длительном приеме ГК у больных необходимо контролировать и проводить профилактику остеопороза, сахарного диабета, атеросклероза, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, поражения ЖКТ, катаракты, глаукомы. Рандомизированных исследований эффективности ГК при СКВ не проводилось (уровень доказательности С).

3.7

Цитостатики (цитостатические иммунодепрессанты) назначаются больным СКВ при прогрессирующем течении, высокой активности, сопровождающимся поражением жизненно-важных органов и систем. Для индукционной терапии используется циклофосфан (ЦФ) или мофетила микофенолат (ММФ). ЦФ назначается при развитии волчаночного нефрита по 1000 мг внутривенно ежемесячно в течение 6 месяцев или по 500 мг каждые 2 недели, до 6 инфузий. ММФ назначается в дозе 2-3 г в день в течение 6 месяцев. ЦФ и ММФ применяются в комбинации с пульс-терапией 6-метилпреднизолоном и последующим назначением ГК внутрь в дозе 0.5-1.0 мг\кг (уровень доказательности А). Индукционная терапия проводится в течение 3-6 месяцев. При достижении клинико-лабораторного эффекта цитостатики используются в качестве поддерживающей терапии: ММФ в дозах 1-2 г в день или азатиоприн 2 мг\кг в день в течение 6 месяцев. (уровень доказательности А). В отдельных случаях может быть использован циклоспорин. Цитостатики являются важнейшим компонентом лечения СКВ, особенно при угрожающем течении с поражением почек, ЦНС, генерализованном васкулите, альвеолите. Назначение цитостатиков как в индукционной фазе, так при поддерживающей терапии должно находиться под постоянным контролем. При назначении этих препаратов высок риск развития бактериальных и вирусных инфекций, токсического гепатита, угнетения костномозгового кроветворения.

2. Лечение волчаночного нефрита (ВН)

Определение

в настоящих рекомендациях ВН определяется соответственно критериям ACR:

- персистирующая протеинурия $> 0,5$ г\день,
- и\или : 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров при отсутствии инфекции мочевых путей
- дополнительно: данные нефробиопсии с подтверждением иммунокомплексного нефрита

Биопсия почки, при отсутствии противопоказаний должна проводиться у всех пациентов СКВ с активным нефритом. Результаты биопсии должны оцениваться по классификации ISN\RPS, (уровень доказательности А).

Классификация волчаночного нефрита Международной ассоциации нефрологов и нефропатологов <i>ISN\RPS</i> , 2003 г	
Класс I	Минимальные изменения мезангиума
Класс II	Мезангиально-пролиферативный ВН
Класс III	Очаговый ВН (< 50% пораженных клубочков)
	III А – активные поражения
	III А\С - активные и хронические поражения
	III С – хронические поражения
Класс IV	Диффузный ВН (> 50% пораженных клубочков)
	Диффузно-сегментарный (IV-S) или глобальный (IV-G)
	IV А - активные поражения
	IV А\С - активные и хронические
	IV С – хронические
Класс V	Мембранозный ВН (одновременно могут быть изменения III и IV классов.
Класс VI	Нефросклероз без признаков активности

4.1

Лечение ВН должно проводиться в соответствии с классификационным типом нефрита. При выявлении I или II класса назначение подавляющей иммуносупрессивной и ГК терапии не проводится (уровень доказательности С). В случаях выявления протеинурии $\geq 0,5$ г\24 час. и эритроцитурии требуется назначение ГК и азатиоприна. При наличии III класса ВН (субэндотелиальные депозиты и пролиферативные изменения < 50% клубочков) требуется агрессивная терапия ГК и иммунодепрессантами. Класс V (субэпителиальные депозиты и утолщение мембран капилляров клубочков) при сочетании с III\IV классом, требуют терапии как III и IV класс. «Чистый V мембранозный класс ВН» рассматривается иначе, чем класс VI. Класс VI, склероз более 90% клубочков, требует подготовки к пересадке почки, а не иммуносупрессивной терапии. Классификационные разделы «А» и «С» указывают на степень хронизации и активности, при преобладании хронизации гистопатологических изменений незначительна вероятность ответа на иммуносупрессию.

4.2

При выявлении активного волчаночного нефрита, помимо основной терапии ГК и цитостатиками, должна назначаться дополнительная терапия:

- Амнихиолиновые препараты (плаквенил) назначается в дозах от 200 до 400 мг в день, при отсутствии противопоказаний (уровень доказательности С);
- При наличии протеинурии $> 0,5$ г\24часа назначаются блокаторы ангиотензиновых рецепторов (уровень доказательности А);

- При повышении уровня липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови ≥ 100 мг\дл рекомендуется назначение статинов (уровень доказательности С)
- Рекомендация по целесообразности назначения плаквенила основана на данных проспективного контролируемого исследования, продемонстрировавшего уменьшение обострений СКВ при назначении гидроксихлорохина (ГХ). При назначении ГХ уменьшается индекс повреждения, включая повреждение почек и риск гиперкоагуляции с развитием тромбозов
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов снижают протеинурию на 30%, значительно уменьшают риск удвоения креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности у больных с недиабетической нефропатией. Ангиотензин-конвертирующие ферменты и блокаторы рецепторов превосходят по эффективности блокаторы кальциевых каналов.

4.3

Рекомендации по индукционной терапии ВН III|IV класса.

- С целью подавления активности ВН обязательным компонентом индукционной терапии являются ЦФ и ММФ (уровень доказательности А). Иммуносупрессивная терапия назначается в комбинации с 3-х дневной пульс терапией 6-метилпреднизолоном (по 1000 мг в день) и последующим назначением ГК внутрь в дозах 0.5-1.0 мг\кг в день, снижение дозы при достижении эффекта (уровень доказательности С).
 - ММФ: назначается в дозах 2-3 г в день в течение всего периода индукционной терапии (6 месяцев).
 - ЦФ: рекомендуется 2 режима назначения ЦФ при ВН:
 1. ЦФ назначается в «низких дозах» по 500 мг внутривенно 1 раз в 2 недели, суммарно 6 доз, с последующим назначением Азатиоприна или ММФ внутрь (уровень доказательности В)
 2. «Высокие дозы» - ЦФ внутривенно по 500-1000 мг/м² поверхности тела + 6 метилпреднизолон 1000 мг ежемесячно в течение 6 месяцев, затем назначается ММФ или Азатиоприн внутрь (уровень доказательности А).
- ✓ По данным метаанализа и мнения экспертов ММФ и ЦФ являются эквивалентными компонентами индукционной терапии. Долгосрочные исследования ММФ и ЦФ при ВН немногочисленны но демонстрируют высокую эффективность 3 г ММФ ежедневно в течение 6 месяцев с последующим назначением более низких доз в течение 3 лет.
 - ✓ Выбор дозы ММФ зависит от клинико-морфологической картины заболевания, например при III классе нефрита без полулуний или при наличии протеинурии и стабильном уровне креатинина (при отсутствии данных биопсии почки), - приемлемой может быть доза ММФ в 2-3 г в день. При наличии III-IV класса с полулуниями, а также у больных с протеинурией и увеличением уровня

креатинина в последние 1-3 месяца доза ММФ должна составлять 3 г в сутки. Оптимизация назначения ММФ может быть осуществлена заменой на микофеноловую кислоту или кишечнорастворимый микофено-лат натрия, особенно при развитии тошноты и рвоты.

- ✓ Предыдущие исследования, проведенные Национальным Институтом Здоровья США подтверждают высокую эффективность «высоких доз» ЦФ, назначаемых ежемесячно 6 месяцев и далее ежеквартально в течение 2 лет. Такой режим лечения был более эффективен в отношении предотвращения обострения ВН, чем короткий 6-и месячный курс. В тоже время «короткие курсы» ЦФ, проводимые в течение 3-6 месяцев с последующим назначением Азатиоприна или ММФ также демонстрируют хорошие результаты
- ✓ Рекомендации по использованию Пульс-терапии в качестве индукционной терапии ВН базируются прежде всего на мнении экспертов.
- ✓ Отсутствие конкретных рекомендаций по темпу снижения дозы ГК объясняется разнообразием клинических проявлений ВН и внепочечных проявлений СКВ.

4.4

Рекомендуется в большинстве случаев начинать индукционную терапию ЦФ или ММФ и не вносить серьезных корректив в лечение в течение 6 месяцев кроме изменения ежедневной дозы ГК. Коррекция терапии возможно при наличии убедительных доказательств ухудшения через 3 месяца от начала лечения: увеличение на 50% протеинурии или креатинина сыворотки крови (уровень доказательности А).

4.5

Сохранение детородной функции одна из наиболее серьезных проблем у молодых женщин с ВН. В этой связи рекомендуется назначать ММФ в качестве индукционной терапии у женщин, планирующих беременность, в связи с тем, что высокие дозы ЦФ могут привести к необратимому бесплодию (уровень доказательности А для оценки гонадотоксичности).

4.6

Рекомендации по индукционной терапии у больных с IV или IV\V классом ВН с наличием полулуний

Рекомендуется для достижения улучшения у пациентов с ВН данного класса про-водить индукционную терапию с использованием ЦФ или ММФ (уровень доказательности С), а также начинать проведение Пульс-терапии 6-метилпреднизолоном и назначать ГК внутрь в дозах не менее 1 мг/кг/день. Наличие полулуний указывает на неблагоприятный жизненный прогноз даже при своевременном проведении интенсивной индукционной терапии, назначение ММФ в дозе 2 г/день не уступает по эффективности инфузиям высоких доз ЦФ (уровень доказательности С).

4.7

Рекомендации по индукционной терапии у больных с V классом «Мем-бранозным» ВН.

При подтверждении V «Мембранозного» класса ВН с массивной «нефротической»

протеинурией рекомендуется назначать преднизолон (0.5 мг\кг\день) в комбинации с ММФ по 2-3 г в день (уровень доказательности А).

4.8

Рекомендации по назначению поддерживающей терапии больным ВН у которых достигнуто улучшение после проведения индукционной терапии

При достижении у больных с ВН хорошего клинико-лабораторного эффекта после проведения индукционной терапии, рекомендуется для поддержания результата и улучшения отдаленного прогноза назначение ММФ в дозе 2 г\день или Азатиоприна 2 мг\кг\день (уровень доказательности В)

4.9

Рекомендации по изменению терапии у больных ВН не ответивших на индукционную терапию

В случаях, когда не достигнут положительный результат после проведения 6-и месячной индукционной терапии глюкокортикоидами + ЦФ или ММФ, или ухудшения по-сле 3 месяцев от начала терапии, рекомендуется переключение одного иммуносупрессив-ного препарата на другой, например с ММФ на ЦФ или наоборот в комбинации с 3-х дневной терапией пульс-терапией (уровень доказательности С). При переключении на ЦФ возможно использование как низких, так и высоких доз.

При отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии с применением ЦФ\ММФ может быть использован Ритуксимаб, (уровень доказательности С).

Лечение ВН при наличии беременности

При наличии беременности у женщин с ЛН рекомендуется несколько вариантов терапии. При отсутствии активности нефрита и внепочечных проявлений СКВ специальной терапии не требуется. При незначительной активности рекомендуется назначение аминохинолиновых препаратов (плаквенил). При выраженной активности ЛН и\или внепочечных проявлений болезни назначаются ГК в дозах, позволяющих контролировать течение болезни, если необходимо возможно добавление Азатиоприна (уровень доказательности С).

- ✓ следует иметь в виду, что высокие дозы ГК у больных СКВ с наличием беременности сопряжены с высоким риском развития артериальной гипертензии и сахарного диабета. ММФ, ЦФ, Циклоспорин и Метотрексат не назначаются из-за высокого риска развития тератогенного эффекта. Тератогенный эффект Азатиоприна в дозах не более 2 мг\кг считается минимальным. Пациенткам с персистирующей высокой активностью ЛН, установленным или предполагаемым III\IV классом нефрита рекомендуется проведение кесарева сечения после 28 недель.

Лечение поражения центральной нервной системы (ЦНС)

- ✓ Психоневрологические проявления являются наименее изученными, и возможно, одними из самых распространенных проявлений СКВ. Только в 1999 г. эксперты ACR предложили классификацию и дефиниции 19 наиболее изученных проявлений поражения центральной и периферической нервной системы у больных СКВ.
- ✓ Для подтверждения поражения ЦНС при СКВ необходимо привлекать специалистов неврологов и психиатров, проводят специальные исследования: ЭЭГ, МРТ головного и спинного мозга.

5.1

При развитии тяжелых, жизненно-угрожающих состояний при поражении ЦНС : судороги, поперечный миелит, неврит зрительного нерва, цереброваскулит - рекомендуется незамедлительно начать проведение интенсивной терапии инфузии ЦФ по 1000-500 мг и – 6 метилпреднизолона по 1000 мг несколько дней подряд с последующим назначением ГК внутрь 0,5-1,0 мг\кг\день (уровень доказательности C).

5.2

При развитии комы, сопора, прогрессирующего миелита, наличии высокого уровня А-ДНК и\или криоглобулинов в сыворотке крови показано применение плазмафереза, ежедневно или через день, с эксфузией 20-30 мл/кг веса плазмы (уровень доказательности C). Назначение внутривенного иммуноглобулина в дозах 0,5-1,0 г\кг рекомендуется после окончания процедур плазмафереза.

5.3

При отсутствии эффекта в течение первых 3-4 дней от начала интенсивной терапии эксперты рекомендуют назначать Ритуксимаб по 500-1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг) (уровень доказательности C).

5.4

Рекомендации по применению Ритуксимаба при жизненноугрожающем поражении ЦНС основаны на данных о высокой эффективности анти В-клеточной терапии у больных СКВ с развитием комы, каталепсии, поперечного миелита и психоза, при отсутствии эффекта от применения массивных доз ГК, ЦФ, иммуноглобулина и плазмафереза

6.0

Мониторинг активности СКВ

Согласно EULAR рекомендациям 2010 года и правилами GCP в стандартное обследование пациента с СКВ в реальной клинической практике должно быть включено следующее:

Оценка активности заболевания с использованием любых валидированных индексов активности СКВ

- оценка степени повреждения органов
- оценка качества жизни пациента

- наличие сопутствующих заболеваний
- токсичность препаратов

Оценка активности СКВ имеет огромное значение для выбора терапии. Мониторинг активности СКВ на современном этапе развития ревматологии включает в себя специально созданные инструменты – индексы активности. Все современные индексы активности СКВ представляющие собой комбинацию клинических и лабораторных признаков волчанки, были разработаны с целью стандартизации оценки активности заболевания, 5 индексов активности СКВ прошли валидацию и широко используются в мировой медицинской лечебной и научной практике:

Литература:

1. Клинические рекомендации по лечению системной красной волчанки
1. SLE Disease Activity Index (SLEDAI), (Bombardier и соавт. 1992)
2. Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), (Liang и соавт. 1989)
3. European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), (Vitali и соавт.1992)
4. Lupus Activity Index , (LAI) (Petri и соавт. 1992)
5. Classic British Isles Lupus Assessment Group Index (Classic BILAG) (Hay и соавт. 1993)