

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой"

Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В.,
Лиля А.М.

**СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, МОНИТОРИНГ**
*(для специалистов первичного звена:
врачей-терапевтов, врачей общей практики)*

методические рекомендации

Проект

Сведения об авторах:

Попкова Т.В. — д-р мед. наук, начальник отдела системных ревматических заболеваний, заведующий лабораторией системной красной волчанки ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Панафидина Т.А. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Герасимова Е.В. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Лиля А.М. — член-корр.РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Аннотация

Настоящие рекомендации предназначены для специалистов первичного звена здравоохранения - врачей-терапевтов, врачей общей практики, а также студентов старших курсов медицинских ВУЗов. Методические рекомендации включают основные положения по клинике, диагностике, лечению и мониторингу пациентов с системной красной волчанкой.

Основной материал пособия представлен адаптированными разделами из современных клинических рекомендаций профильных обществ, а также действующих нормативных федеральных документов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.....	6
ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	10
ДИАГНОСТИКА.....	11
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	12
ЛЕЧЕНИЕ.....	14
МОНИТОРИНГ.....	16
ЛИТЕРАТУРА.....	18
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	19

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- анти-дс-ДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте
- а- β 2-ГП-1 – антитела к β 2-гликопротеину 1
- АЗА - азатиоприн
- аКЛ – антитела к кардиолипину
- АНА – антинуклеарные (антиядерные) антитела
- Анти-La/SSB – антитела к La антигену
- Анти-Ro/SSA – антитела к Ro антигену
- Анти-Sm – антитела к антигену Smith
- АНФ – антинуклеарный фактор
- Анти-РНП – антитела к рибонуклеопротеину
- АФЛ – антитела к фосфолипидам
- АФС – антифосфолипидный синдром
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВН – волчаночный нефрит
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ГК – глюкокортикоиды
- ИП - индекс повреждений
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИФН- α – интерферон- α
- МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- НРИФ - непрямая реакция иммунофлюоресценции
- СКВ - системная красная волчанка
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов
- ФНО- α – фактор некроза опухоли- α .
- ЦМВ – цитомегаловирус.
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭХО-КГ - эхокардиография
- ACR – American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (индекс активности системной красной волчанки в модификации 2К)

SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics (Международное содружество клиник системной красной волчанки)

SDI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index (индекс повреждения при системной красной волчанке)

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов.

Эпидемиология. Заболеваемость СКВ колеблется в пределах 4-250 случаев на 100 000 населения в год. Заболевание наиболее часто развивается у женщин репродуктивного возраста: пик заболеваемости приходится на возраст 15-25 лет. Риск обострения СКВ возрастает во время беременности и в послеродовом периоде. Соотношение женщин и мужчин – 8-10:1. Смертность при СКВ в 4 раза выше, чем в популяции.

Этиология СКВ неизвестна. Основные причины развития заболевания - наследственность, гормональные факторы (эстрогенная стимуляция, беременность) и факторы окружающей среды (ультрафиолетовое облучение), приём некоторых лекарственных препаратов, курение, инфекции, стресс.

Патогенез заболевания до конца неизвестен, участвуют как врожденные (гиперпродукция интерферона 1 типа), так и приобретенные иммунные реакции. Наличие генетической предрасположенности и воздействие факторов внешней среды приводят к нарушению иммунной толерантности и запуску иммунных реакций, направленных на неконтролируемую активацию В-лимфоцитов с гиперпродукцией ими аутоантител против компонентов ядра. Повреждение тканей, вызванное аутоантителами, отложением иммунных комплексов и гиперпродукцией цитокинов, может происходить в почках, сердце, сосудах, центральной нервной системе (ЦНС), коже, легких, мышцах и суставах, определяя мультисистемное поражение и многообразие клинических проявлений СКВ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

СКВ может дебютировать одним или двумя симптомами, для развернутой картины болезни характерно полиорганное поражение.

Конституциональные симптомы – слабость, снижение массы тела, лихорадка, анорексия – типичные проявления СКВ, нередко встречающиеся в дебюте заболевания; отражают активность патологического процесса.

Поражение кожи и ее дериватов.

Острое активное поражение кожи:

- **фотосенсибилизация** - повышенная чувствительность к инсоляции, встречается у 40% пациентов, при этом разнообразные кожные изменения (классические эритематозные, папулезные) возникают на открытых участках тела (лицо, воротниковая зона спины, область «декольте», верхние конечности). Изменения должны быть стойкими (несколько дней, недель), спонтанное разрешение наблюдается редко;

- **эритема лица в форме «бабочки»** (частота 50-60%) – стойкие высыпания на спинке и крыльях носа, скулах. Следует различать типичную волчаночную «бабочку» с телеангиэктазиями (расширение сосудов кожи без признаков воспаления) и сосудистой нестойкой эритемой лица в виде румянца, довольно часто встречающейся у здоровых людей, возникающей в жарком, душном помещении, при волнении, после воздействия ветра, мороза, солнца, но проходящей самостоятельно в течение суток;
- **макулопапулезная и буллезная сыпь;**
- **токсический эпидермальный некролиз** (встречается редко);
- **эритема околоногтевых валиков.**

Хроническая кожная волчанка:

- **подострая кожная красная волчанка** - яркие стойкие, распространенные, с тенденцией к слиянию, кольцевидные или папуло-сквамозные (псориазоформные) эритематозные высыпания, возникающие на открытых участках тела после инсоляции;
- **дискоидные очаги** встречается у 25% больных, может быть локализованной – выше шеи и генерализованной – выше и ниже шеи, характерные признаки – эритема, инфильтрация, гиперкератоз и атрофия кожи с депигментацией, рубцами. Поражаются чаще всего лицо, ушные раковины, волосистая часть головы;
- **капилляриты** – отечная эритема с мелкоточечными гемorragиями на подушечках пальцев рук, ладонях, подошвах стоп, сопровождающаяся болью, ощущением жжения, зудом;
- **панникулит** – редкая форма кожного поражения, проявляется плотными болезненными подкожными инфильтратами на лице, волосистой части головы, конечностях, после разрешения «узлов» могут оставаться вдавления, участки гиперпигментации;
- **сетчатое ливедо (livedo reticularis)** - неравномерная синюшная окраска кожи за счет сетчатого или древовидного рисунка просвечивающих кровеносных сосудов. Чаще наблюдается при антифосфолипидном синдроме (АФС).

Алопеция (выпадение волос) – частый (24-70%), но неспецифический признак СКВ, может быть генерализованной (волосистая часть головы, брови, ресницы, подмышечные впадины) и очаговой в виде «симптома обломанных волос».

Поражение слизистых оболочек обнаруживают у трети больных СКВ и включает хейлит (воспаление красной каймы губ - гиперемия, болезненные трещины, язвы, корки) и безболезненные эрозии на слизистой оболочке полости рта (небо, щеки, язык) и носовой полости.

Поражение суставов и мышц

- **Артралгии** развиваются практически у всех больных.

- **Артрит** - нестойкий, мигрирующий, рецидивирующий, неэрозивный полиартрит, может затрагивать как крупные, так и мелкие суставы. Утренняя скованность нехарактерна.
- **Хронический волчаночный артрит** характеризуется стойкими деформациями и контрактурами, напоминающими поражение суставов при ревматоидном артрите («шея лебедя», латеральная девиация).
- **Асептический некроз**, чаще тазобедренных суставов.
- **Вовлечение связочного аппарата (тендиниты, теносиновиты)** приводит к формированию переходящих сгибательных контрактур.
- **Поражение мышц** проявляется миалгией и/или реже **миозитом** с проксимальной мышечной слабостью, повышением ферментов (КФК, АЛТ, АСТ).

Поражение легких

- **Плеврит**, сухой или выпотной, чаще двусторонний, встречается у 40-60% больных.
- **Волчаночный пневмонит** (интерстициальное поражение легких) – редкий (1-4%) и тяжелый вариант поражения легких.

Поражение сердечно-сосудистой системы

- **Перикардит** (экссудативный/адгезивный) встречается у 50% больных, главным образом, на фоне активной СКВ, часто в сочетании с плевритом.
- **Миокардит** развивается при высокой активности болезни, проявляется нарушениями ритма и проводимости.
- **Эндокардит** (небактериальный тромботический эндокардит Либмана-Сакса) характеризуется утолщением створок митрального, реже аортального клапана. Частота - 11-43%, обычно протекает бессимптомно; его выявляют только при эхокардиографии (чаще обнаруживают при АФС).
- **Коронариит**. На фоне высокой активности СКВ возможно развитие васкулита коронарных артерий, и даже инфаркта миокарда. Для СКВ характерно раннее развитие атеросклеротического поражение сосудов.

Поражение почек

Волчаночный нефрит (ВН) развивается у 40-80% пациентов. Картина ВН разнообразна: от стойкой невыраженной протеинурии и микрогематурии до быстро прогрессирующего гломерулонефрита и терминальной стадии хронической почечной недостаточности. ВН определяется как персистирующая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут и/или выявление: >5 эритроцитов, >5 лейкоцитов или цилиндров в поле зрения в общем анализе мочи при отсутствии инфекции мочевых путей, либо как иммунокомплексный гломерулонефрит по данным биопсии почки.

Клинические формы ВН:

- субклиническая изолированная протеинурия – $\geq 0,5$ г/сут;
- мочевого синдром (микрогематурия в сочетании с протеинурией $< 3,5$ г/сут);

- нефритический синдром (острый или хронический) - отеки, артериальная гипертензия, протеинурия < 3,5 г/л, микрогематурия;
- нефротический синдром - отеки, протеинурия > 3,5 г/сут, гипопротейнемия, гипоальбуминемия +/- гиперхолестеринемия, с артериальной гипертензией и без неё;
- быстро прогрессирующий нефрит - протеинурия < 3,5 г/сут, микро- или макрогематурия, быстро нарастающее повышение креатинина крови;

Для выбора тактики лечения с присоединением иммуносупрессивной терапии всем пациентам с ВН рекомендована биопсия почки (при отсутствии противопоказаний). Результаты биопсии оценивают по классификации ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2003) с определением морфологического типа нефрита (классы I-VI):

- класс I (минимальные изменения мезангиума),
- класс II (мезангиопролиферативный),
- класс III (очаговый пролиферативный),
- класс IV (диффузный пролиферативный),
- класс V (мембранозный),
- класс VI (нефросклероз).

Поражение нервной системы

- **Головная боль**, чаще мигренозного характера, резистентная к ненаркотическим и даже наркотическим анальгетикам.
- **Судорожные припадки** (большие («grand mal»), малые («petit mal»), по типу височной эпилепсии).
- **Поражение черепных нервов** (в том числе, зрительных с развитием нарушений зрения).
- **Инсульты, поперечный миелит** (редко), **хорея**.
- **Периферическая невропатия** (симметричная чувствительная или двигательная), наблюдается у 10% больных СКВ. К ней относят множественный мононеврит (редко), синдром Гийена-Барре (очень редко).
- **Острый психоз** может быть проявлением как СКВ, так и развиваться на фоне лечения высокими дозами глюкокортикоидов (ГК).
- **Органический мозговой синдром** характеризуется эмоциональной лабильностью, эпизодами депрессии, нарушением памяти, слабоумием.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы наиболее часто встречается в дебюте заболевания, проявляется генерализованной лимфаденопатией, реже - спленомегалией. Данные симптомы коррелируют с активностью заболевания, нередко требуется дополнительное обследование для исключения онкогематологических заболеваний.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией (потеря плода в I и II триместрах беременности, преждевременные роды), реже тромбоцитопенией,

связанными с гиперпродукцией антител к фосфолипидам (аФЛ). АФС развивается у 20-30% больных СКВ.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий анализ крови

- **Лейкопения** ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$) или лимфопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$) ассоциируются с активностью заболевания.
- **Анемия** гипохромная связана с хроническим воспалением, приемом некоторых лекарственных средств. Кумбс-положительную гемолитическую анемию наблюдают менее чем у 10% больных СКВ.
- **Тромбоцитопения** ($<100 \times 10^9/\text{л}$) обычно наблюдается у пациентов с АФС. Очень редко развивается аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом антител к тромбоцитам.

Общий анализ мочи. Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, выраженность которых зависит от клинико-морфологического варианта ВН.

Биохимические исследования. Изменения биохимических показателей неспецифичны и зависят от преобладающего поражения внутренних органов в различные периоды болезни.

Иммунологические исследования

- **Антинуклеарный фактор (АНФ)** – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра. АНФ выявляют у 95% больных СКВ (обычно в высоком титре); его отсутствие в подавляющем большинстве случаев исключает диагноз СКВ. Золотым стандартом и первичным скрининговым методом определения АНФ является непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) при использовании в качестве субстрата HEp-2 клеток человека, менее чувствительны и специфичны методы твердофазного анализа (иммуноферментный анализ (ИФА), мультиплексные диагностические платформы).
- **Антинуклеарные (антиядерные) антитела (АНА):** антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (анти-дс-ДНК) специфичны для СКВ, выявляются у 50-90% больных. Антитела к антигену Smith (анти-Sm) высокоспецифичны для СКВ, их обнаруживают у 10-30% больных. Антитела к рибонуклеопротеину (анти-РНП) чаще выявляют у больных с проявлениями смешанного заболевания соединительной ткани. Анти-Ro/SSA ассоциируются с лимфопенией, лейкопенией, фотодерматитом, синдромом Шёгрена.
- **Антитела к фосфолипидам (аФЛ):** волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину (аКЛ), антитела к β -2 гликопротеину 1 - лабораторные маркеры АФС. Их присутствие может обуславливать ложноположительную реакцию Вассермана.
- **Другие иммунологические показатели.** У больных с ВН отмечают снижение общей гемолитической активности комплемента (CH50) и его отдельных компонентов (C3 и C4), коррелирующее с активностью ВН.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы пациента с подозрением на СКВ (по частоте встречаемости в дебюте): боли в суставах, мышцах, общая слабость, снижение массы тела, необъяснимая лихорадка, боли в грудной клетке при глубоком дыхании, усиленное выпадение волос, увеличение лимфатических узлов, периодически высыпания на коже, повышенная чувствительность к солнцу, изменение цвета кожи пальцев кистей или стоп на холоде или при стрессе, припухание (отеки) ног и/или области вокруг глаз, гематологические нарушения.

Для диагностики СКВ недостаточно наличия одного симптома заболевания или одного выявленного лабораторного изменения – диагноз устанавливают на основании клинических проявлений заболевания, данных лабораторных, инструментальных методов исследования, входящих в классификационные критерии заболевания.

При подозрении на СКВ необходимо проведение следующих исследований:

- клинический анализ крови с определением СОЭ, содержания лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой) и тромбоцитов;
- иммунологический анализ крови с определением АНФ, при его положительном результате – определение концентрации анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ, С3 и С4 компонентов комплемента;
- общий анализ мочи, при выявлении протеинурии – измерение уровня белка в моче за 24 часа или определение отношения белок/креатинин;
- рентгенография органов грудной клетки;
- электрокардиография (ЭКГ);
- эхокардиография (ЭХО-КГ).

В клинической практике для постановки диагноза используют классификационные критерии СКВ: SLICC/ACR 2012г (приложение 1): диагноз достоверен при наличии 4-х критериев, из которых один критерий должен быть обязательно клиническим и один – иммунологическим.

Диагностическая стратегия СКВ представлена в таблице 1.

Таблица 1. Диагностическая стратегия СКВ

Неспецифические жалобы с клиническими признаками поражения двух и более органов	
Исследование АНФ (НРИФ, ИФА или мультиплексные диагностические платформы)	
Титр АНФ > 1:160	Титр АНФ < 1:160
Применение критериев СКВ (приложение 1) Иммунологические тесты Консультация ревматолога	Поиск других причин клинических проявлений

Дифференциальная диагностика СКВ и других заболеваний должна быть основана на тщательном сборе анамнеза, детальном клиническом обследовании, проведении

необходимых лабораторных и инструментальных методов диагностики, использовании стандартизованных критериев (табл.2)

Таблица 2. Заболевания, входящие в круг дифференциального диагноза с СКВ

Заболевания			Терапевтические агенты
Иммуновоспалительные	Инфекционные	Неопластические	
<ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Шёгрена • Дерматомиозит • АФС • Недифференцированный артрит • Системные васкулиты • Синдром активации макрофагов • Аутоиммунная гемолитическая анемия • Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура • Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура • Саркоидоз • Фибромиалгия • Аутоиммунный гепатит • Аутоиммунный тиреоидит 	<p><i>Вирусные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Парвовирус В19 • ЦМВ • ВИЧ <p><i>Бактериальные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treponema pallidum • Borrelia burgdorferi <p><i>Грибковые:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trichophyton infection <p><i>Паразитарные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasma spp 	<ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Кикучи • Болезнь Кастельмана • Т- и В-клеточные лимфомы • Хронические лейкозы • Плазмцитомы 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы ФНО-α • ИФН-α • Вакцинация

Сокращения: АФС – антифосфолипидный синдром, ЦМВ – цитомегаловирус, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ИФН-α – интерферон-α

КЛАССИФИКАЦИЯ

Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)

M32 Системная красная волчанка

M32.0 Лекарственная системная красная волчанка

M32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов или систем

M32.8 Другие формы системной красной волчанки

M32.9 Системная красная волчанка неуточненная

Лекарственную волчанку могут вызвать гидралазин, прокаинамид, метилдопа, изониазид, противосудорожные препараты и др.

Течение СКВ

Выделяют три варианта течения СКВ:

- рецидивирующе-интермиттирующее течение подразумевает от 2-х и более обострений СКВ по индексу SLEDAI-2K в течение одного года;
- хроническое активное течение - персистирующая активность заболевания в течение одного года (SLEDAI-2K \geq 6 баллов);

- ремиссия СКВ - полное отсутствие клинических проявлений СКВ в течение одного года при возможном незначительном увеличении уровня анти-дс-ДНК, снижении С3 или С4 компонентов комплемента (SLEDAI-2K 0-4 балла за счет иммунологических составляющих индекса).

Активность СКВ

Выделяют 5 степеней активности заболевания по индексу SLEDAI-2K (приложение 2). При оценке активности по индексу SLEDAI-2K необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней.

Выделяют 5 степеней активности СКВ по значению SLEDAI-2K:

- нет активности (0 баллов);
- низкая активность (1-5 баллов);
- средняя степень активности (6-10 баллов);
- высокая степень активности (11-19 баллов);
- очень высокая степень активности (более 20 баллов).

Оценка индекса повреждений (ИП) внутренних органов и систем (приложение 3) – устанавливает наличие потенциально необратимых поражений различных органов. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившимся вследствие проводимой терапии).

Выделяют 4 степени ИП по значению SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index):

- отсутствие повреждений - 0 баллов;
- низкий индекс повреждений - 1 балл;
- средний индекс повреждений - 2-4 балла;
- высокий индекс повреждений - более 4 баллов.

Пример клинического диагноза:

Диагноз основной: М32.1 Системная красная волчанка рецидивирующе-интермиттирующего течения, активность очень высокая (SLEDAI-2K 28 баллов), ИП 2 балла: с поражением кожи (эритема лица в форме «бабочки», эритематозные высыпания на коже голеней, зоны декольте, грудной клетки и спины), суставов (полиартрит), почек (люпус-нефрит III класса, индекс активности 3, индекс хронизации 2, мочевого синдром, без нарушения функции почек), гематологическими нарушениями (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) и иммунологическими нарушениями (повышение анти-дс-ДНК, гипокомplementемия по С3, С4 компонентам, положительный Кумбс-тест), АНФ+.

Осложнения: Катаракта обоих глаз. Остеонекроз головки правой бедренной кости.

Сопутствующий: Артериальная гипертензия. Дислипидемия.

Показания к консультации других специалистов:

- кардиолога – для диагностики кардиоваскулярных заболеваний;
- невролога – для уточнения характера и степени поражения нервной системы, подбор симптоматической терапии в случае развития неврологической симптоматики;

- нефролога – для коррекции хронической болезни почек, почечной недостаточности, проведения гемодиализа;
- окулиста – для уточнения патологии глаз (побочное действие ГК, наличие синдрома Шёгрена и др.);
- психиатра – для назначения симптоматической терапии и решения вопроса о необходимости лечения в специализированном стационаре при наличии психических расстройств;
- эндокринолога – для диагностики заболеваний эндокринной системы (сахарного диабета, что может повлиять на выбор терапии);
- фтизиатра – при назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для исключения латентной туберкулезной инфекции;
- дерматолога - для исключения специфических заболеваний кожи;
- гематолога – при подозрении на наличие онкогематологических заболеваний;
- травматолога-ортопеда – при показаниях к хирургическому лечению суставов;
- акушера-гинеколога – при планировании беременности или беременным с целью выработки совместных решений по дальнейшему лечению и наблюдению пациента.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с СКВ должен проводить врач-ревматолог (в виде исключения – врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением, по необходимости, специалистов других медицинских специальностей, и оно должно основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

В зависимости от клинических проявлений и активности заболевания лечение должно быть максимально индивидуализированным.

Динамика только лабораторных (особенно иммунологических) показателей не является основанием для коррекции терапии

Обучение пациентов

Терапия пациентов с СКВ проводится в течение всей жизни, в связи с этим очень важен контакт с больным. Следует убедить больного в необходимости длительного лечения, соблюдения рекомендаций, научить распознавать как можно раньше признаки обострения болезни и побочного действия лекарств.

Цели лечения

- достижение ремиссии или низкой активности заболевания;
- предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь – почек, ЦНС;
- снижение риска коморбидных заболеваний;
- улучшение качества жизни.

Немедикаментозное лечение

Общие рекомендации. Необходимо избегать факторов, которые могут спровоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляции, немотивированный

прием медикаментов, не следует принимать пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела. У больных СКВ повышен риск развития инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность.

Медикаментозное лечение

Общая схема лечения СКВ представлена в таблице 3.

Таблица 3. Общая схема лечения СКВ

<p>Воздействие на иммунные процессы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Глюкокортикоиды (ГК) • Аминохинолиновые препараты • Иммуносупрессанты • Генно-инженерные биологические (ГИБП) 	<p>Воздействие на отдельные синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • НПВП • Мочегонные препараты • Антигипертензивные препараты • Антикоагулянты (дезагреганты) • Гиполипидемические препараты
<p>Профилактика осложнений иммуносупрессивной терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препараты кальция + витамин Д • Антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы и др.) 	<p>Лечение осложнений иммуносупрессивной терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы и др.) • Бисфосфонаты • Сахароснижающие препараты • Антибиотики, противогрибковые препараты

Основное место в лечении СКВ занимают ГК и аминохинолиновые препараты – гидроксихлорохин.

ГК (преднизолон и метилпреднизолон) - наиболее эффективные лекарственные средства для лечения СКВ. Доза ГК зависит от активности заболевания (при расчете на преднизолон):

- при высокой активности — 1 мг/кг/сутки (но не более 60 мг/сут), длительность приема высоких доз ГК зависит от клинического эффекта и колеблется от 4 до 12 недель;
- при умеренной активности — 10-30 мг/сут в течение 2-4 недель с постепенным снижением до поддерживающих доз;
- при низкой активности — небольшие дозы ГК (<10 мг/сут);
- ремиссия СКВ — поддерживающие дозы ГК (5-7,5 мг/сут) больным следует принимать в течение многих лет.

Снижение дозы ГК следует проводить постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5-7,5 мг/сут) следует принимать в течение многих лет.

Пульс-терапия (500-1000 мг в/в капельно метилпреднизолона в течение не менее 30 мин 3 дня подряд) показана больным с высокой активностью СКВ с целью достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных ГК.

Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин) при отсутствии противопоказаний следует назначать всем без исключения больным СКВ.

Иммуносупрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин) показаны к включению в комплексное лечение больных СКВ при прогрессирующем течении и высокой активности болезни, сопровождающейся поражением жизненно важных органов и систем (почки, ЦНС) и/или развитием системного васкулита, геморрагического альвеолита. Эти препараты принимают длительно (до нескольких лет) под контролем показателей крови, мочи, печёночных ферментов и под тщательным врачебным наблюдением из-за риска развития побочных эффектов.

ГИБП (ритуксимаб, белимумаб, анафрилумаб) применяются у пациентов при тяжелом течении и при резистентности к стандартным методам лечения СКВ. Использование этих препаратов позволяет уменьшать дозы ГК и иммуносупрессантов.

Другие лекарственные препараты. Необходимость назначения других лекарственных средств (например, антиостеопоротических, антигипертензивных, гиполипидемических, сахароснижающих, психотропных и др.), может возникнуть в зависимости от наличия тех или иных проявлений (приложение 3).

МОНИТОРИНГ

Все больные СКВ подлежат диспансерному наблюдению.

Задачи диспансерного наблюдения:

- своевременная диагностика начавшегося обострения заболевания и коррекция терапии;
 - распознавание осложнений лекарственной терапии;
 - мониторинг клинико-лабораторной активности СКВ и профилактика побочного действия лекарственной терапии и сопутствующих заболеваний;
 - важно объяснить пациентам необходимость соблюдения рекомендаций и недопустимости самостоятельного прекращения лечения, так как это опасно для пациента.
- Посещение ревматолога (при отсутствии ревматолога - врача общей практики) должно быть не реже 1 раза в 3 месяца;
- Каждые 3 месяца – контроль показателей общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови;
- Каждые 12 месяцев: исследование холестерина липопротеидов низкой плотности (с целью профилактики атеросклероза), денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости (диагностика остеопороза), рентгенография костей таза

(выявление асептического некроза головок бедренных костей), флюорография органов грудной клетки, офтальмологическое обследование (риск развития ретинопатии на фоне приема аминохинолиновых препаратов), определение титров аФЛ (при подозрении на АФС и планировании беременности), консультативный прием гинеколога (риск развития гонадотоксического эффекта и дисплазии).

Виды оказания медицинской помощи:

Стационарная форма:

- применяется при высокой степени активности (поражение почек, ЦНС, кожи и слизистых оболочек, легких, сердца, гематологических нарушениях);
- для проведения интенсивной терапии с применением высоких доз ГК, цитостатиков, при необходимости ГИБП, плазмафереза, инфузии в/в иммуноглобулина;
- определение дальнейшей тактики ведения пациента в амбулаторных условиях.

Амбулаторно-поликлиническая форма

- длительное динамическое наблюдение: применяется у пациентов, находящихся в ремиссии, с низкой или средней степенью активности, при хроническом течении без угрозы развития полиорганной недостаточности;
- проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий;
- мониторинг (визиты) осуществляется не реже 1 раза в 3 месяца с определением активности заболевания, выявления риска развития органических повреждений, токсичности лечения.
- проводят коррекцию терапии при необходимости.

Прогноз. Выживаемость больных СКВ существенно выросла. В раннем периоде заболевания летальность связана с тяжелым поражением внутренних органов (в первую очередь почек и ЦНС) и интеркуррентными инфекциями, в позднем обусловлена развитием сердечно-сосудистой патологии.

К факторам, связанным с неблагоприятным прогнозом, относят поражение почек (особенно диффузный пролиферативный гломерулонефрит), артериальную гипертензию, мужской пол, начало заболевания до 20 лет, АФС, высокую активность заболевания, присоединение инфекции, осложнение лекарственной терапии.

Несмотря на сложность заболевания и побочные явления от лечения у больных СКВ возможно поддержание высокого уровня жизни. При этом важно планировать отдых, избегать воздействия прямых солнечных лучей, заботиться о своём здоровье и обращаться к врачу не только в периоды обострения. Регулярное наблюдение у врача позволит своевременно заметить отклонения в работе организма и предотвратить ухудшение состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
2. Попкова ТВ, Панафидина ТА, Соловьев СК. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки — 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(5): 496–510.
3. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Лиля А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58 (1): 5-14.
4. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Клюквина Н.Г., Решетняк Т.М., и соавт. Стратегия лечения системной красной волчанки "до достижения цели" (TEAT-TO-TARGET SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (1): 9-16.
5. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Никишина Н.Ю., Насонов Е.Л., Лиля А.М. Стандартные и инновационные методы терапии системной красной волчанки Фарматека. 2020; 27 (13): 21-29.
6. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Асеева ЕА, Лиля АМ. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. Доктор.Ру. 2021;20(7): 40–50.
7. Панафидина ТА, Попкова ТВ. Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений. Современная ревматология 2018;12(4):4-8
8. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Соловьев СК. Мониторинг больных системной красной волчанкой: общая характеристика и дискуссионные вопросы (по материалам рекомендаций Канадской ассоциации ревматологов). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):255-264.
9. Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА, Панафидина ТА и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I. Современная ревматология. 2020;14(4):7–15.
10. Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА, Панафидина ТА и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть II. Современная ревматология. 2021;15(1): 9–14.
11. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. Научно-практическая ревматология. 2021;59(4):367-383.
12. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: the essence study. J Med Econ. 2018;21(10):1006-15. DOI: 10.1080/13696998.2018.1499518.
13. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677–2686. DOI: 10.1002/art.34473
14. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol 2002;29:288-91. PMID: 11838846
15. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 1996;39(3):363-9. DOI: 10.1002/art.1780390303.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Классификационные критерии СКВ (SLICC/ACR, 2012)

Клинические критерии:

1. Острое активное поражение кожи:
 - сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
 - буллезные высыпания
 - токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
 - макулопапулезная сыпь
 - фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет, или подострая подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями)
2. Хроническая кожная волчанка:
 - классическая дискоидная сыпь: локализованная (выше шеи), генерализованная (выше и ниже шеи)
 - гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
 - панникулит
 - поражение слизистых оболочек
 - отечные эритематозные бляшки на туловище
 - капилляриты (красная волчанка обморожения, болезнь Гетчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
 - дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap
3. Язвы слизистых оболочек (в отсутствие следующих причин: васкулит, болезнь Бехчета, инфицирование вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов):
 - ротовой полости: нёба, щёк, языка
 - носовой полости
4. Нерубцовая алопеция, в том числе диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствие следующих причин: алопеция очаговая, вследствие приема лекарств, дефицита железа и андрогенная)
5. Артрит:
 - синовит с вовлечением ≥ 2 суставов, характеризующиеся отеком или выпотом, или болезненность ≥ 2 суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 минут.
6. Серозит (в отсутствие следующих причин: инфекция, уремия и перикардит Дресслера):
 - типичный плеврит в течение >1 дня или плевральный выпот, или шум трения плевры
 - типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся в положении сидя с наклоном вперед) >1 дня или перикардальный выпот, или шум трения перикарда, или ЭКГ признаки перикардита.
7. Поражение почек:
 - соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче >500 мг/мг белка за сутки или эритроциты в моче (≥ 5), или цилиндры в моче (≥ 5).
8. Нейропсихические поражения:
 - эпилептический приступ
 - психоз
 - моно/полиневрит (в отсутствие других причин: первичный васкулит)
 - миелит
 - патология черепно-мозговых нервов, периферическая нейропатия (в отсутствие других причин: первичный васкулит, инфекции, сахарный диабет)
 - острое нарушение сознания (в отсутствие других причин: токсические/метаболические, уремия, прием лекарств)
9. Гемолитическая анемия
10. Лейкопения $<4,0 \times 10^9$ /л по крайней мере 1 раз (в отсутствие других причин: синдром Фелти, прием лекарств, портальная гипертензия) или лимфопения $<1,0 \times 10^9$ /л по крайней мере 1 раз (в отсутствие других причин: прием глюкокортикоидов, других лекарств, инфекция)

11. Тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере 1 раз (в отсутствие других причин: прием лекарств, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)

Иммунологические критерии:

1. АНФ выше референсного уровня.
2. Анти-дс-ДНК выше референсного уровня (или >2 -кратное увеличение, определяемое методом ELISA).
3. АнтиSm выше референсного уровня.
4. Положительные антифосфолипидные антитела (АФЛ), определенные любым из следующих способов:
 - положительный волчаночный антикоагулянт
 - ложноположительная реакция Вассермана
 - средний или высокий титр АКЛ (IgA, IgG или IgM)
 - положительный результат тест на анти- β_2 -гликопротеин-1 (IgA, IgG или IgM)
5. Низкий уровень компонентов комплемента:
 - C3
 - C4
 - CH_{50}
6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии.

Комментарии: Диагноз устанавливается в случае наличия подтвержденного биопсией волчаночного нефрита с положительными АНФ или анти-дс-ДНК, или при наличии 4 критериев, 1 из которых должен быть обязательно иммунологическим (любой из АНФ, анти-дс-ДНК, антиSm, АФЛ, C3, C4, CH_{50}) и 1 – клиническим.

Приложение 2. Шкала активности СКВ SLEDAI-2К

В колонку SLEDAI-счёт вносят баллы, если данное проявление выявлено на момент осмотра или присутствовало в течение 10 предшествующих осмотру дней

Баллы	SLEDAI-счёт	Проявления	Определение
8		Эпилептический приступ	Недавно возникший. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8		Психоз	Нарушение способности выполнять 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 уреимией или лекарственными препаратами
8		Органические мозговые симптомы	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 как минимум два признака из следующих: <ul style="list-style-type: none"> • 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 на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке, или неврит зрительного нерва. Исключить случаи подобных изменений при АГ, инфекции, лекарственных воздействиях
8		Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов
8		Головная боль	Выраженная, персистирующая головная боль, может быть мигренозной, но обязательно не отвечающая на наркотические анальгетики
8		Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее, исключая таковое вследствие атеросклероза
8		Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, геморрагии либо данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит

4		Артрит	Два и более болезненных сустава с признаками воспаления (то есть отеком или выпотом)
4		Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенной активностью КФК/альдолазы, либо данные электромиографии или биопсии, подтверждающие миозит
4		Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4		Гематурия	Более 5 эритроцитов в поле зрения, исключая случаи мочекаменной болезни, инфекции и другие причины
4		Протеинурия	Более 500 мг/сут
4		Пиурия	Более 5 лейкоцитов в поле зрения, исключая инфекционные причины
2		Высыпания на коже	Высыпания воспалительного характера
2		Алопеция	Повышенное очаговое или диффузное выпадение волос
2		Язвы слизистых оболочек	Изъязвления слизистой оболочки рта, носа
2		Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры или выпотом, или утолщение плевры
2		Перикардит	Перикардальная боль как минимум с одним из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • шум трения перикарда • выпот • подтверждение с помощью ЭКГ, ЭХО-КГ
2		Низкое содержание компонентов комплемента	Снижение CH ₅₀ , C3 или C4 менее нижней границы нормы тестирующей лаборатории
2		Повышенное количество антител к двуспиральной ДНК	Более 25% связывания по методу Фарра или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1		Лихорадка	Выше 38 ⁰ С, исключить инфекционные причины
1		Тромбоцитопения	<100x10 ⁹ /л, исключая лекарственные причины
1		Лейкопения	<3x10 ⁹ /л, исключая лекарственные причины

Общий SLEDAI-2K счёт _____

Приложение 3. Индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index (SDI)

Признак	Счёт, баллы
Орган зрения (каждый глаз, при клинической оценке)	
• Любая катаракта	1
• Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
• Когнитивные нарушения (снижения памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы)	1
• Судорожные припадки, требующие лечения более 6 месяцев	1
• Инсульты когда-либо (счёт 2, если >1) или церебральная резекция, не связанная с новообразованием	1-2
• Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
• Поперечный миелит	1
Почки	
• СКФ <50 мл/ мин	1
• Протеинурия >3,5 г/сут	1
• Конечная стадия почечного заболевания (вне зависимости от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
• Лёгочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий P2)	1
• Лёгочный фиброз (физикально и рентгенологически установленный)	1
• Сморщенное лёгкое (рентгенологически)	1
• Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
• Инфаркт лёгкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
• Стенокардия или аорто-коронарное шунтирование	1
• Инфаркт миокарда, произошедший когда-либо (счёт 2, если >1)	1-2
• Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
• Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
• Перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
• Перемежающаяся хромота в течение 6 мес	1
• Небольшая потеря ткани (подушечка пальца)	1
• Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счёт 2, если больше, чем в одном месте)	1-2
• Венозный тромбоз с отёком, изъязвлением или венозным стазом	1
ЖКТ	
• Инфаркт/резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезёнки, печени или желчного пузыря когда-либо, по любым причинам (счёт 1, если более, чем в одном месте)	1-2
• Мезентериальная недостаточность	1
• Хронический перитонит	1
• Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
• Мышечная атрофия или слабость	1
• Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
• Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
• Аваскулярный некроз (счёт 2, если >1)	1-2

• Остеомиелит	1
• Разрыв сухожилий	1
Кожа	
• Рубцовая хроническая алопеция	1
• Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части головы и подушечек пальцев)	1
• Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение более 6 месяцев	1
Половая система: преждевременная недостаточность гонад	1
Эндокринная система: сахарный диабет (вне зависимости от терапии)	1
Малигнизация (исключая дисплазию) (счет 2, если более одной локализации)	1-2

Общий SLICC/SDI-счёт _____

Комментарии: Индекс повреждения устанавливает наличие потенциально необратимых поражений различных органов, включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров, общий максимально возможный счет - 47 баллов. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента установленного диагноза СКВ (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только **признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес и более.**