

Ассоциация ревматологов России

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКИ**

Оглавление

1. Методология
2. Определение, принципы диагностики
3. Лечение системной красной волчанки
- 3.1. Общие рекомендации по лечению
4. Лечение волчаночного нефрита
5. Лечение поражения центральной нервной системы
6. Мониторинг активности, качества жизни и повреждений

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций является глубина публикаций вошедших в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и глубины доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

сила	описание
A	По меньшей мере, один метаанализ, систематический обзор, или РКИ напрямую примененные к целевой популяции и демонстрирующий устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающих результаты исследований, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
C	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средней вероятностью причинной взаимосвязи
D	Небольшие пилотные исследования, описание случаев, мнение экспертов

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами по доступности для понимания врачей ревматологов, врачей первичного звена и участковых терапевтов, оценки их важности для повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, регистрировались изменения каждого пункта рекомендаций. Предварительные рекомендации были представлены для дискуссии на Конференции ФГБУ НИИР РАМН, на совещании Экспертного Совета Ассоциации ревматологов России и выставлены для широкого обсуждения на сайте ФГБУ НИИР РАМН и АРР.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение, принципы диагностики

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.

Код по МКБ-10 M.32 Системная красная волчанка

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.

Профилактика

Этиология неизвестна, профилактика не проводится.

Скрининг

Не проводится.

Диагностика

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. Дискоидная 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 $< 4,0 \times 10^9 / \text{л}$ (зарегистрированная 2 и более раза),
 - ☐ тромбоцитопения $< 100 \times 10^9 / \text{л}$ (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).

ИТОГО: из 11 критериев

Диагностические критерии СКВ (SLICC, 2012г.)

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:		
1	Острое, активное поражение кожи:	
	<input type="checkbox"/>	Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
	<input type="checkbox"/>	Буллезные высыпания
	<input type="checkbox"/>	Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
	<input type="checkbox"/>	Макулопапулезная сыпь
	<input type="checkbox"/>	Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет
	<input type="checkbox"/>	Или подострая кожная волчанка (неиндуцированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиоэктазиями)
2	Хроническая кожная волчанка:	
	<input type="checkbox"/>	Классическая дискоидная сыпь
	<input type="checkbox"/>	Локализованная (выше шеи)
	<input type="checkbox"/>	Генерализованная (выше и ниже шеи)
	<input type="checkbox"/>	Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
	<input type="checkbox"/>	Панникулит
	<input type="checkbox"/>	Поражение слизистых
	<input type="checkbox"/>	Отечные эритематозные бляшки на туловище
	<input type="checkbox"/>	Капилляриты (Красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
	<input type="checkbox"/>	Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap
3	Язвы слизистых: (В отсутствии следующих причин, таких как: васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит, и употребление кислых пищевых продуктов)	
	<input type="checkbox"/>	Ротовой полости
	<input type="checkbox"/>	неба
	<input type="checkbox"/>	щек
	<input type="checkbox"/>	языка
	<input type="checkbox"/>	Носовой полости
4	Нерубцовая алопеция: (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками) (В отсутствии следующих причин, таких как: очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, и андрогенная)	
5	Артрит:	
	<input type="checkbox"/>	Синовит с участием 2 или более суставов, характеризующееся отеком или выпотом
	<input type="checkbox"/>	Или Болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 минут
6	Серозит:	
	<input type="checkbox"/>	Типичный плеврит в течении более чем 1 дня
	<input type="checkbox"/>	Или Плевральный выпот
	<input type="checkbox"/>	Или шум трения плевры
	<input type="checkbox"/>	Типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся при положении сидя с наклоном вперед) в течении более чем 1 дня
	<input type="checkbox"/>	Или Перикардальный выпот
	<input type="checkbox"/>	Или шум трения перикарда
	<input type="checkbox"/>	Или электрокардиографические признаки перикардита (В отсутствии следующих причин, таких как: инфекция, уремия, и перикардит Дресслера)
7	Поражение почек:	

	<input type="checkbox"/>	Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протенурия) в моче, более 500 мг белка за 24 часа
	<input type="checkbox"/>	Или эритроциты в моче 5 или более или цилиндры в моче 5 или более
8	Нейропсихические поражения:	
	<input type="checkbox"/>	Эпилептический приступ
	<input type="checkbox"/>	Психоз
	<input type="checkbox"/>	Моно/полиневрит (в отсутствии других причин, таких как первичный васкулит)
	<input type="checkbox"/>	Миелит
	<input type="checkbox"/>	Патология черпно-мозговых нервов/периферическая нейропатия (в отсутствии других причин, таких как: первичный васкулит, инфекции и сахарного диабета)
	<input type="checkbox"/>	Острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических / метаболических, уремии, лекарственных)
9	Гемолитическая анемия:	
10	<input type="checkbox"/>	Лейкопения (<4,0 x10 ⁹ /л по крайней мере один раз) (в отсутствии других причин, таких как: синдром Фелти, лекарственные и портальной гипертензии)
	<input type="checkbox"/>	Или Лимфопения (<1,0 x10 ⁹ /л по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как: кортикостероиды, лекарства, и инфекция)
11	Тромбоцитопения (<100 x10 ⁹ /л по крайней мере один раз) (в отсутствии других причин, таких как: лекарства, портальная гипертензия, и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)	
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:		
1	ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории	
2	Anti-dsDNA выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2-х кратного увеличения методом ELISA)	
3	Anti-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm	
4	Антифосфолипидные антитела положительные определенные любым из следующих способов:	
	<input type="checkbox"/>	Положительный волчаночный антикоагулянт
	<input type="checkbox"/>	Ложно положительная реакция Вассермана
	<input type="checkbox"/>	Средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG, или IgM)
	<input type="checkbox"/>	Положительный результат теста на анти-β2-гликопротеин I (IgA, IgG,или IgM)
5	Низкий комплемент	
		Низкий C3
		Низкий C4
		Низкий CH50
6	Положительная р-ция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	

- ☐ Клинические критерии
- ☐ Иммунологические критерии

3. Лечение системной красной волчанки

Общие рекомендации

3.1

Основная цель фармакотерапии СКВ – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (уровень доказательности C), а также снижение риска коморбидных

заболеваний (уровень доказательности C). 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 C).

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 C). 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 аминохинолиновые препараты (уровень доказательности A). Аминохинолиновые препараты при отсутствии противопоказаний должны назначаться всем без исключения больным СКВ, длительный прием аминохинолиновых препаратов обеспечивает профилактику обострений, снижение активности и риск развития кардиоваскулярных осложнений (уровень доказательности A).

3.4

Для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно-важных органов должны быть использованы низкие дозы ГК и\или аминохинолиновые 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 A). Рекомендуемая ежедневная доза ГК не должна превышать 20-25 мг, плаквенил назначается в дозе 200-400 мг в день (уровень доказательности A). Пульс-терапия (инфузии 6- метилпреднизолон 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, антикоагулянты, 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.

4. 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 иммуннокомплексного 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 C). 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 C);
- При наличии протеинурии > 0,5г/24часа назначаются блокаторы ангиотензиновых рецепторов (уровень доказательности A);

- При повышении уровня липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови ≥ 100 мг\дл рекомендуется назначение статинов (уровень доказательности C)
- 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 A). 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 C).
- 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 B)
 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 A).
- ✓ 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 проводить 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 «Мембранозным» 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 после 3 месяцев от начала терапии, рекомендуется переключение одного иммуносупрессивного 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.

5.0

Лечение поражения центральной нервной системы (ЦНС)

- ✓ Психоневрологические проявления являются наименее изученными, и воз-можно, 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 С).

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 С). 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 С).

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:

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)

6.1

Systemic Lupus Erythematosus Disease activity score (SLEDAI) в этот индекс входит 24 параметра (16-клинических и 8 лабораторных показателей СКВ). Каждому показателю присвоены баллы от 1 до 8 каждому из признаков СКВ, вошедшего в индекс. Более серьезные проявления СКВ, такие как: поражение нервной системы, поражение почек, васкулит - имеют более высокую балльную оценку, чем другие признаки. Общий максимально возможный счет индекса SLEDAI составляет 105 баллов. При проведении оценки активности по индексу SLEDAI необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от их степени тяжести или улучшения/ухудшения состояния. Счет > 20 баллов встречается достаточно редко. Повышение SLEDAI > 8 означает наличие активного заболевания. Увеличение SLEDAI между двумя визитами на >3 баллов интерпретируется как умеренное обострение, на >12 баллов, как тяжелое обострение СКВ. В настоящее время широко используются 3 модификации индекса SLEDAI: SLEDAI 2000 (SLEDAI 2K), SELENA-SLEDAI и Mex-SLEDAI. При проведении клинических исследований чаще используется индекс SELENA-SLEDAI.

SELENA-SLEDAI также, как и SLEDAI 2K учитывает персистирующую активность , связанную с наличием высыпаний, язв слизистых и алопеции, и вводит следующие изменения: в «расстройство черепно-мозговых нервов» включает «головокружение», вносит изменения в признак «повышение протеинурии на 0,5 г\день» на вновь возникшее, и позволяет учитывать только наличие одного из признаков плеврита или перикардита, в отличие от существующего ранее необходимости наличия комплекса симптомов. SELENA-SLEDAI также, как и SLEDAI 2K учитывает персистирующую активность , связанную с наличием высыпаний, язв слизистых и алопеции, и вводит следующие изменения: в «расстройство черепно-мозговых нервов» включает «головокружение», вносит изменения в признак «повышение протеинурии на 0,5 г\день» на вновь возникшее, и позволяет учитывать только наличие одного из признаков плеврита

или перикардита, в отличие от существующего ранее необходимости наличия комплекса симптомов.

Определение активности СКВ по шкале SELENA- SLEDAI

(Обвести балл, соответствующий проявлению, имевшему место на момент осмотра или в течении 10 предшествовавших осмотру дней)

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	Впервые возникшее. Исключить таковое вследствие

	мозгового кровообращения	атеросклероза или гипертензии.
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит

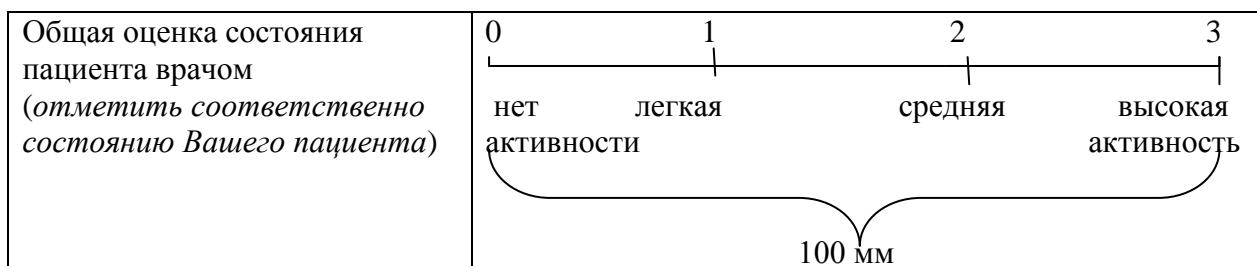
4	Артрит	Более 2 пораженных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
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 клетки 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 СН50, С3 или С4 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)	

6.2

SELENA Flare Index (SFI) исследование SELENA впервые определяет индекс обострения SELENA (SELENA Flare Index, SFI), при помощи которого появляется возможность разграничения степени обострения СКВ на умеренную и тяжелую. SFI учитывает динамику активности заболевания по шкале SELENA SLEDAI, изменение глобальной оценки состояния пациента врачом (physician's global-assessment visual-analogue scale, PGA), модификацию схем терапии и ряд клинических параметров.

SELENA предусматривает использование общей оценки состояния пациента врачом, по 100 мм визуальной аналоговой шкале, на которой обозначены градации от 0 до 3 (где 0 означает неактивное заболевание, а 3 –заболевание с высокой активностью). В последнее время термин «определение активности по шкале SELENA SLEDAI» включает в себя оценку активности SELENA-SLEDAI, Общую оценку состояния пациента врачом по ВАШ и индекс обострения SFI

Глобальная оценка состояния пациента врачом, исследование SELENA



6.3

Systemic Lupus Erythematosus Responder Index, SRI способен одновременно выявлять улучшения и ухудшения в том же и / или различных органах и системах.

Индекс ответа на терапию СКВ, SRI

Ваш пациент считается ответчиком на терапию, если у него в динамике наблюдаются следующие принципы:

- | |
|---|
| 1. Уменьшение счета SELENA-SLEDAI на ≥ 4 балла от исходного уровня |
|---|

2.	Отсутствие нового BILAG A счета повреждения органа или увеличение на ≥ 2 BILAG B счета повреждения органа по сравнению с исходным
3.	Отсутствие ухудшения по шкале Глобальной оценки состояния пациента врачом (< 0.3 - увеличение от исходного уровня)

6.4

Индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index

Устанавливает наличие потенциально необратимых поражений различных органов. Индекс повреждения 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 составляет 47 баллов. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившееся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес. и более

Индекс повреждения при СКВ SLICC/ACR Damage Index

(Необходимо наличие у пациента нижеперечисленных симптомов не менее 6 месяцев)

Признак	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	

Когнитивные нарушения (снижение 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 мес	1
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1 2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почки	
Клубочковая фильтрация < 50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 часа	1
ИЛИ	
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Стенокардия или аорто-коронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, 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) (счет 2 если > чем в одном месте)	1 2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2 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	1

аваскулярный некроз)	
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1 2
Остеомиелит	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
Общий балл	

6.5

Оценка качества жизни (КЖ)

Стандартом для оценки КЖ у пациентов с СКВ считается опросник Short form Medical Outcomes Study (MOS SF-36). Русская версия SF-36 валидирована Межнациональным центром исследования КЖ г.Санкт-Петербурга и Москвы. Существует другой, более специфический опросник, разработанный непосредственно для оценки КЖ у больных СКВ **Lupus Quality of Life (LUPUSQOL)**. Это единственный опросник, переведенный на русский язык Агенством Corporate Translation Inc. по всем правилам GCP.

Lupus-QoL представляет собой анкету, включающую в себя 34 вопроса, объединенных по 2-8 вопросов в отдельные шкалы. Он оценивает: physical health (физическое здоровье); emotional health (эмоциональное здоровье); body image - образ тела (оценка пациентом своего тела и восприятия его другими); pain (боль); planning (планирование); fatigue (усталость); intimate relationships (интимные отношения); burden to others (зависимость от других людей).

Опросник о качестве жизни при заболевании волчанкой (LupusQoL)	
<i>Дата</i>	<i>ВИЗИТ ФИО Возраст лет</i>
Приведенный ниже опросник разработан с целью определения того, как заболевание системной красной волчанкой (СКВ) воздействует на Вашу жизнь. Прочтите каждое утверждение и отметьте ответ, наиболее точно отражающий Ваше самочувствие . Пожалуйста, постарайтесь отвечать на все вопросы как можно правдивее.	
Как часто на протяжении последних 4 недель	
1. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении тяжелой физической работы, например, при вскапывании огорода, покраске и/или косметическом ремонте, перестановке мебели	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто

	<input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
2. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении умеренно тяжелой физической работы, например, при пользовании пылесосом, глажке, совершении покупок, уборке ванной комнаты	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
3. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении легкой физической работы, например, при готовке/приготовлении пищи, открывании банок, вытирании пыли, причесывании или соблюдении личной гигиены	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
4. Из-за заболевания волчанкой я не могу выполнять повседневные дела, например, работать, ухаживать за детьми, выполнять обязанности по дому, настолько хорошо, как мне бы этого хотелось	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
5. Из-за заболевания волчанкой мне трудно подниматься по лестнице	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
6. Из-за заболевания волчанкой я в какой-то степени потерял(-а) свою самостоятельность и завишу от других людей	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
7. Из-за заболевания волчанкой я все делаю медленнее	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
8. Из-за заболевания волчанкой у меня нарушен характер сна	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
9. Из-за болей, вызванных заболеванием волчанкой, мне не удастся выполнять свои дела так, как мне бы этого хотелось	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда