

Системная красная волчанка

(МКБ – X M32.09)

- **Системная красная волчанка (СКВ)** — одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся заболеваний из группы ДБСТ, характеризующееся поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями.

- **СКВ** представляет собой системное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование аутоантител к широкому спектру антигенных компонентов клеток и развитие иммунного воспаления.
- **СКВ** отличается многообразием клинических проявлений, хроническим прогрессирующим течением и при отсутствии лечения нередко неблагоприятным прогнозом.

Эпидемиология

- На протяжении второй половины XX века распространенность СКВ достоверно возросла и в настоящее время в разных регионах составляет от 4 до 250 случаев на 100000 населения.
- В среднем у 17 – 25 % больных дебют заболевания отмечается в течение первых двух десятилетий жизни, т.е. в детском и подростковом возрасте.

- Болеют преимущественно девочки, соотношение между девочками и мальчиками среди больных в возрасте до 15 лет составляет 4.5 : 1.

На возможную роль хронической вирусной инфекции в развитии СКВ указывают следующие данные:

- Значительное повышение титров антител к РНК и ДНК – содержащим вирусам (вирусы кори, краснухи, парагриппа, паротита, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эштейна-Барр).
- Наличие парамиксовирусных и цитоплазматических включений в эндотелиальных клетках.
- Выявление включений типа С – онкорнавируса в биоптатах почек и кожи.

Аутоиммунные нарушения при СКВ обусловлены двумя взаимосвязанными процессами:

- поликлональной активации В-лимфоцитов
- антиген-специфическим Т-зависимым синтезом аутоантител.

Патоморфология.

- СКВ характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла с развитием деструктивных и продуктивных васкулитов (преимущественно капилляритов) и прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани с признаками межуточного продуктивного воспаления.
- В паренхиме различных органов развиваются дистрофические и некротические изменения, исходом которых являются атрофические и склеротические процессы.

Специфичными для СКВ являются общие морфологические феномены:

- Формирование богатого ядерным детритом и нуклеопротеидами фибриноида.
- Ядерная патология: кариолизис, кариопикноз и кариорексис.
- Образование гематоксилиновых телец (HE-телец)
- Появление волчаночных клеток (LE-клеток) – полиморфноядерных нейтрофилов (реже эозинофилов или базофилов) с фагоцитированным ядром клетки или отдельными его фрагментами.

Большое значение для диагностики имеет обнаружение следующих морфологических изменений в различных органах:

- В коже – пятнистых или сплошных линейных отложений иммуноглобулинов (Ig G или IgM) и иммунных комплексов с СЗ-фракцией комплемента по ходу базальной мембраны эпидермиса (lupus band test).
- В сердце – абактериального веррукозного эндокардита Либмана-Сакса.
- В почках – различных вариантов иммуннокомплексного гломерулонефрита, феномена «проволочной петли», а также внутриэндотелиальных вирусоподобных включений в капиллярах клубочков, напоминающих миксо- и парамиксовирусы.
- В селезенке – феномена «луковичной шелухи».
- В тимусе – аналогичного феномена «луковичной шелухи»

Клиника

Общие проявления.

Заболевание у детей начинается

- с нарастания слабости,
- быстрой утомляемости,
- изменения поведения,
- снижения аппетита,
- похудания,
- выпадения волос,
- Интермиттирующая фебрильная лихорадка или субфебрильная температура,
- Признаки поражения различных органов и систем,
- Изменения лабораторных показателей.

Волчаночная «бабочка» может быть представлена различными вариантами:

- В виде эритемы, проявляющейся гиперемией кожи с четко очерченными границами, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом с последующей рубцовой атрофией.
- В виде яркого рожистого воспаления с инфильтрацией, гиперемией, мелкими некрозами, покрытыми корочками, и отеком лица.
- В виде центробежной эритемы – стойких эритематозно-отечных пятен с нерезким фолликулярным гиперкератозом, располагающихся в центре лица.
- В виде васкулитной «бабочки» - нестойкого разлитого покраснения с цианотичным оттенком в средней зоне лица, усиливающееся при волнении, воздействии инсоляции и др.







У больных с СКВ наблюдаются различные сосудистые изменения:

- Телеангиоэктазии
- Капиллярит (отечная эритема с телеангиоэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях и подошвенных поверхностях стоп)
- Сетчатое левидо, представляющее собой образующее сетку синевато-фиолетовые пятна на коже нижних, верхних конечностях и туловище.
- Синдром Рейно – периодически развивающаяся ишемия пальцев, обусловленная вазоспазмом и поражением сосудов.



Рис.3 Феномен Рейно

Поражение слизистых оболочек.

- Поражение слизистых оболочек полости рта наблюдается у трети больных с СКВ в виде волчаночной эритемы или афтозного стоматита. Нередко отмечается поражение красной каймы губ – люпус-хейлит.

Поражение суставов

- Суставной синдром у 80% детей является одним из первых признаков СКВ, а на разных этапах болезни наблюдается практически у всех больных.
- Наиболее часто он представлен артралгиями в крупных и мелких суставах конечностей – коленных, голеностопных, локтевых и проксимальных межфаланговых пальцев кистей, реже в других суставах.

Костные изменения.

- При высокой активности заболевания у ряда больных наблюдаются оссалгии в длинных костях конечностей, ребрах, лопатках и грудице, что связывают с активным васкулитом.

Поражение мышц.

- Поражение мышц наблюдается у 30 – 40% детей СКВ и проявляется миалгиями или полимиозитом с вовлечением симметрично расположенных, чаще проксимальных мышц конечностей.
- При полимиозите отмечаются боли в мышцах, болезненность их при пальпации и некоторое снижение мышечной силы, которое у детей встречается чаще, чем у взрослых, но быстро купируется на фоне лечения. Исходом полимиозита может быть умеренная гипотрофия мышц.

- Перикардит у детей наблюдается чаще, чем у взрослых, но обычно протекает малосимптомно, не сопровождается скоплением значительного количества экссудата. Редко при возникновении массивного выпота может возникнуть угроза тампонады сердца.
- При изредка встречающемся констриктивном перикардите формируются спайки в полости перикарда, вплоть до ее облитерации.

Поражение сердца

Выраженный миокардит характеризуется:

- расширением границ сердца,
- изменениями звучности тонов,
- нарушениями сердечного ритма и проводимости,
- снижением сократительной способности миокарда,
- появлением признаков сердечной недостаточности.

Поражение почек.

- Нефрит при СКВ клинически диагностируют у 70 – 75% детей, из них примерно у трети пациентов его проявления отмечаются уже в дебюте заболевания, а у большинства остальных появляются в течение второго, третьего или четвертого полугодий.

Типы поражения почек при СКВ:

- I тип – отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии.
II тип А – мезангиальный с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюорисцентной и электронной микроскопии).
- II. тип В – мезангиальный ГН.
- III. тип – очаговый пролиферативный ГН.
- IV. тип – диффузный пролиферативный ГН.
- V тип – мембранозный ГН.
- VI тип – хронический гломерулосклероз.

Клинически выделяют следующие формы волчаночного нефрита у детей:

- Нефрит выраженной формы с нефротическим синдромом (НС), характеризующийся диффузными отеками, массивной протеинурией, гипопротеинемией, гиперхолестеринемией, выраженной гематурией в большинстве случаев со стойкой артериальной гипертензией и гиперазотемией.

- Нефрит выраженной формы без НС, характеризующийся менее выраженной протеинурией (1.5 – 3 г/сут), значительной эритроцитурией, почти у половины больных умеренной артериальной гипертензией и азотемией.
- Нефрит латентной формы, характеризующийся умеренно выраженным мочевым синдромом (протеинурия < 1.3 г/сут; гематурия < 20 эритроцитов в п/зр).

Поражение нервной системы

Диагностические критерии нейропсихических расстройств у больных СКВ.

Большие критерии

Неврологические:

- Судорожные приступы.
- Очаговые двигательные или чувствительные нарушения (гемипарез, параличи черепных нервов, нарушение походки, поперечный миелит, нейропатия).
- Генерализованные расстройства (нарушение сознания, энцефалит, органические мозговые симптомы).

Психические:

- Психоз (эндогенная депрессия, циклические аффективные нарушения, шизофреноподобные нарушения).
- Органические синдромы поражения головного мозга.

Малые критерии

Неврологические:

- Парестезии без объективного подтверждения.
- Головная боль.
- Псевдоотек диска зрительного нерва
- Доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Психические:

- Реактивная депрессия.
- Перепады настроения.
- Нарушение умственных способностей.
- Беспокойство.
- Нарушение поведения.

Антифосфолипидный синдром (АФС) и СКВ

АФС представляет собой своеобразный симптомокомплекс, включающий венозные и/или артериальные тромбозы, синдром потери плода и часто умеренную тромбоцитопению при наличии в крови в высоком титре антител к фосфолипидам (аФЛ) и фосфолипидсвязывающим белкам.

Наиболее доступны для выявления

- антитела к кардиолипину (аКЛ),
- волчаночный антикоагулянт (ВА)
- антитела к β 2 – гликопротеину I (АТ к β 2 – ГП I).

***Клинические и
лабораторные проявления
АФС***

(Е.Л. Насонов и соавт., 1999)

▪

Локализация изменений

.Вены

- Конечности
- Мозг
- Печень
- Почки
- Надпочечники
- Легкие

Возможные клинические и лабораторные проявления

Тромбоз глубоких вен,
тромбофлебит

Тромбоз венозных синусов

Гепатомегалия, увеличение
уровня печеночных
ферментов

Тромбоз почечных вен с
инфарктом или без.

Тромбоз центральной вены,
геморрагии, инфаркт,
надпочечниковая
недостаточность.

Легочная тромбоэмболия,
капилляриты с легочными
геморрагиями, легочная
гипертензия.

- Крупные вены
- Кожа
- Глаза
- Синдром нижней или верхней полрой вены.
- Сетчатое ливедо, кожные узелки, пурпура.
- Тромбоз вен сетчатки.

Артерии

- Конечности
- Головной мозг
- Плацента
- Сердце
- Ишемия, гангрена
- Инсульт, транзиторные ишемические атаки, синдром Снеддона
- Инфаркт плаценты, внутриутробная гибель плода
- Инфаркт миокарда, ОН, кардиомиопатия, внутрисердечный тромб и др.

- Печень

- Инфаркт печени, узловая регенераторная гиперплазия

- Почки

- Тромбоз почечной артерии, инфаркт почки, почечная тромботическая микроангиопатия.

- Кожа

- дигитальная гангрена, поверхностные пятна, хронические язвы голени и др.

- Глаза

- Кости

- Тромбоз артерий и артериол сетчатки.

- Асептический некроз.

- Лабораторные нарушения

- Тромбоцитопения, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, ложноположительная реакция Вассермана, нарушение липидного обмена.

- Иммунологические нарушения

- АКЛ, ВА, АТ к β_2 – ГП1 и др., АНФ, АТ к ДНК

Классификация СКВ

Характер течения:

- Острый – с внезапным началом, быстрой генерализацией и формированием полисиндромной клинической картины, включающей поражение почек и/или ЦНС, высокой иммунологической активностью и нередко неблагоприятным исходом при отсутствии лечения.
- Подострый – с постепенным началом, более поздней генерализацией, волнообразностью с возможным развитием ремиссией и более благоприятным прогнозом.
- Первично-хронический – с моносиндромным началом, поздней и клинически малосимптомной генерализацией и относительно благоприятным прогнозом.
У детей в большинстве случаев наблюдается острое и подострое течение СКВ

Активность заболевания.

- Низкая (I степень)
- Умеренная (II степень)
- Высокая (III степень)

- При высокой степени активности отмечается высокая лихорадка, выраженные изменения со стороны внутренних органов, тяжелое поражение ЦНС, кожи, слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата, отмечается выраженные изменения лабораторных показателей: *ускорение СОЭ более 45 мм/ч., высокие иммунологические показатели.*

- При умеренной степени активности отмечается субфебрильная лихорадка. Признаки поражения различных органов выражены умеренно. У больных могут наблюдаться полиартралгии или полиартрит, дерматит, умеренная реакция со стороны серозных оболочек, нефрит без нефротического синдрома и нарушения почечных функций, миокардит и др.
- *СОЭ повышена в пределах 25 – 45 мм/час. АНФ, АТ к ДНК, ЦИК, ЛЕ – клетки определяются в умеренном количестве*

- При низкой степени активности общее состояние больных не нарушено, лабораторные показатели изменены мало, признаки поражения внутренних органов определяются только при комплексном инструментальном обследовании. Клинически определяются неяркие проявления кожного и суставного синдромов.

- Критические или близкие к ним состояния, характеризующиеся развитием недостаточности того или иного органа на фоне чрезвычайной активности патологического процесса получили название **волчаночного криза**

Клинические варианты волчаночного криза:

Моноорганный:

- почечный
- церебральный
- гемолитический
- кардиальный
- абдоминальный
- легочной

Полиорганный:

- почечно-абдоминальный
- почечно-кардиальный
- цереброкардиальный

- **Почечный криз** проявляется нефротическим синдромом, массивной эритроцитурией, острой почечной недостаточностью, значительной артериальной гипертензией

Церебральный криз

- . Неврологическая симптоматика, определяющая критическое состояние больных, включает:
 - судорожный синдром
 - острый психоз
 - гемиплегию и параплегию
 - грубые корковые нарушения в сочетании с акинетико-ригидным синдромом
 - хореический гиперкинез
 - поперечный спинальный блок
 - нарушение сознания разной степени выраженности.

Кардиальный криз

диагностируют при критическом состоянии больного, обусловленном поражением сердца с нарушением его деятельности.

Волчаночный кардиальный криз может развиваться вследствие экссудативного перикардита с массивным выпотом в перикард, когда возникает тампонада сердца, а также вследствие сердечной недостаточности и нарушения сердечного ритма, обусловленных эндокардитом Либмана-Сакса, тяжелым миокардитом, инфарктом миокарда.

Абдоминальный криз

протекает с клинической картиной острого живота.

Чаще всего он отражает поражение кишечника вследствие васкулита, приводящего к развитию ишемического энтерита или энтероколита с изъязвлениями, возникновению кровоизлияний, иногда инфарктов кишечника.

Процесс может осложняться инфарктом кишечника, перфорацией с развитием перфоративного перитонита, кишечным кровотечением.

Причиной абдоминального криза могут быть также перитонит как проявление полисерозита, острый волчаночный панкреонекроз как следствие артериита или тромбоза, апоплексия яичника, разрыв печени или селезенки вследствие паренхиматозного кровоизлияния или инфаркта.

Легочный криз

– тяжелое поражение легочной ткани, что сопровождается синдромом дыхательных расстройств и легочным кровотечением. Клиническими признаками легочного криза являются острое развитие дыхательного дистресс-синдрома с признаками легочной недостаточности, появление и быстрое распространение по всем полям легких влажных хрипов, кровохарканье и резкое падение содержания гемоглобина крови. Легочный криз может быть обусловлен фибриноидным некрозом сосудов, альвеолярных стенок и перегородок, а также тяжелыми коагулопатическими нарушениями.

Гематологический криз

- острый тромбоцитопенический синдром,
- острую лейкопению со снижением числа лейкоцитов до $2 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее или их сочетание.
- Гемолитический криз
- Для гемолитического криза характерно острое развитие тяжелой аутоиммунной анемии с угрозой серьезных осложнений (анемическая кома, тромбозы с формированием инфарктов в отдельных органах и др.).
- Тромбоцитопенический криз резкое и быстрое снижение числа тромбоцитов, что сопровождается развитием геморрагического синдрома с появлением петехий, экхимозов, кровоизлияний различной локализации, меноррагий, гематурий и др.

- ***Периферический сосудистый криз*** включает распространенное поражение кожи по типу буллезного пемфигоида, а также герпетиформного дерматита или экссудативной многоформной эртемы.

**Лабораторные
исследования.**

Общий анализ крови.

- Лейкопения (обычно в сочетании с лимфопенией)
- Анемия выявляют у 50 – 75% детей.
- Тромбоцитопения

- Сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении формирует синдром Эванса, который может возникнуть в дебюте СКВ.
- Увеличение СОЭ отмечается у всех больных в активном периоде, этот показатель является неспецифическим тестом для динамического контроля активности заболевания.
- Определение LE – клеток (лейкоцитов, фагоцитировавших ядерный материал) в настоящее время имеет несколько меньшее, чем ранее, практическое значение в связи с невысокой чувствительностью этого теста.

Общий анализ мочи.

- Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, степень выраженности которых зависит от тяжести поражения почек и активности заболевания.

Биохимический анализ крови.

- Возможны гипопроteinемия, гиперхолестеринемия, повышение активности трансаминаз и другие изменения, отражающие поражение внутренних органов.
- Необходимо провести определение концентрации белка и его фракций, креатинина, мочевины, холестерина, глюкозы, электролитов (калия, натрия, кальция), билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, α – амилазы.
- Высокие титры СРБ не характерны для СКВ и могут свидетельствовать об активном АФС или присоединении инфекции.

Иммунологическое исследование крови

- Антинуклеарные АТ или антинуклеарный фактор (АНФ), - гетерогенная группа АТ, реагирующих с различными компонентами ядра. АНФ выявляют у 95% больных с активной СКВ, однако специфичность этого теста относительно невелика (наличие АНФ не позволяет поставить диагноз, необходим комплекс характерных симптомов).

- АТ к нативной (двухспиральной) ДНК относительно специфичны для СКВ, их обнаруживают у 60 – 90% больных.
- АТ к гистонам более характерны для лекарственного волчаночноподобного синдрома.
- АТ к РНК – содержащим молекулам (АТ к Sm –Ar антигену –высокоспецифичны для СКВ, но определяются только у 20 – 30% больных, АТ к SS-A/Ro-Ar, SS-B/La-Ar антигенам менее специфичны для СКВ)

- Ат к фосфолипидам (кардиолипину и др) имеют диагностическое значение наряду с ложноположительной реакцией Вассермана и волчаночным антикоагулянтом при АФС.
- Нередко обнаруживаются РФ (АТ класса IgM, реагирующие с Fc фрагментом Ig G).
- В активном периоде СКВ выявляется повышение титров IgG, IgM, ЦИК,
- отмечается снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов.

Инструментальные методы исследования

- Рентгенография органов грудной клетки (при поражении легких, сердца)
- ЭКГ
- ЭхоКГ
- УЗИ органов брюшной полости
- МРТ и КТ при необходимости (при поражении головного мозга и др.)

При необходимости консультация
эндокринолога, офтальмолога, невролога, ЛОР
– врача, фтизиатра, дерматолога

***Диагностические
критерии СКВ(АРА, 1997)***

Критерии	Определение
1.высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки
2.дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическими нарушениями и фолликулярными пробками; на старых очагах могут встречаться атрофические рубчики.

3. фотосенсибилизация	Кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию по данным анамнеза или наблюдениям врача.
4. язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, болезненные, наблюдаемые врачом.
5. артрит	Неэрозивный артрит двух и более периферических суставов, характеризующийся припухлостью, болезненностью и выпотом.
6. серозит	Неэрозивный артрит двух и более периферических суставов, характеризующийся

<p>7. поражение почек</p>	<p>Стойкая протеинурия более 0,5 г. в сутки, цилиндрурия.</p>
<p>8. неврологические нарушения</p>	<p>Судороги или психоз, не связанные с приемом лекарств или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса</p>

9.гематологические нарушения

гемолитическая анемия с ретикулицитозом

-лейкопения (менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$) при двух и более определениях

-лимфоперия (менее $1.5 \cdot 10^9/\text{л}$) при двух и более определениях

-тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) не связанная с приемом лекарств

10.иммунные нарушения

- антитела к нативной ДНК
- наличие антител к Sm- антигену
- наличие аФЛ – антител
- повышенный титр антител к кардиолипину
- выявление волчаночного антикоагулянта
- ложноположительная реакция Вассермана.

11.антинуклеарные антитела

Повышение титра АНА в тесте иммунофлюоресценции или в другом сходном, не связанное с приемом лекарств, способных вызвать лекарственную волчанку.

Дифференциальная диагностика

- Лекарственная волчанка (может возникнуть при приеме гидралазина, изониазида, прокаинамида, пенициллина, сульфаниламидов, пртивосудорожных препаратов).
- Суставно-висцеральная форма ЮРА.
- Болезнь Шенлейна-Геноха
- Ювенильный дерматомиозит
- Первичный АФС
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
- Узелковый периартериит
- Паразитарные заболевания
- Онкологические заболевания
- Инфекционный эндокардит
- ВИЧ – инфекция.
- Инфекционные заболевания с полисиндромной клинической картиной (болезнь Лайма, туберкулез, сифилис, иерсиниоз и др.)

Лечение

Цели лечения

- Подавление активности патологического процесса
- Индукция и поддержание клинико-лабораторной ремиссии
- Профилактика рецидивов.
- Конечным итогом терапии должно явиться улучшение качества жизни больного и прогноза заболевания.

Показания к госпитализации.

- Наличие у больного клинических и лабораторных признаков активности заболевания
- Прогрессирующая почечная недостаточность
- Наличие симптомов поражения ЦНС
- Наличие тромботических осложнений
- Возникновение инфекционных осложнений.

Немедикаментозное лечение.

- Необходимо исключение психоэмоциональных нагрузок, стрессов, физического напряжения, переохлаждения.
- В весеннее и летнее время рекомендуется избегать инсоляции, использовать солнцезащитные кремы, носить головные уборы с полями и одежду, максимально прикрывающую тело.
- Не рекомендуется менять климат на более южный.
- Постановка реакции Манту допустима.
- Введение гамма-глобулина строго по показаниям.
- Необходимо соблюдение диеты в рамках стола № 5. следует употреблять в пищу продукты, богатые витаминами и микроэлементами (калием, кальцием, магнием и др.).
- Строгое запрещение курение

Основные принципы лечения СКВ.

- Индивидуальный подход при выборе рациональной схемы лечения.
- Комплексность.
- Программность (правильное и последовательное выполнения всех компонентов выбранной для лечения терапевтической программы).
- Преемственность (своевременное чередование интенсивной иммуносупрессивной и поддерживающей терапии с учетом фазы заболевания).
- Постоянный контроль эффективности и безопасности проводимой терапии.
- Длительность и непрерывность.
- Этапность.

***Основные группы
иммуносупрессивных
препаратов,
использующиеся в лечении
СКВ.***

- **Глюкокортикоиды (ГК)**, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и антидеструктивным действием и являются препаратами первого ряда в лечении СКВ.

Правила проведения системной ГК терапии.

- Начало терапии ГК сразу после установления диагноза при наличии показаний.
- Использование ГК короткого действия – преднизолона или предпочтительно метилпреднизолона (МП), обладающего большей глюкокортикоидной и минимально минералокортикоидной активностью и реже вызывающего нежелательные побочные реакции.
- Ежедневный прием ГК (не альтернирующая терапия).
- Прием ГК в утренние часы с учетом циркадного ритма

Выбор дозы препарата в зависимости от активности процесса:

- при высокой и кризовой активности доза преднизолона *per os* – 1 – 1.5 мг/кг/сут (ноне более 65 мг/сут),
- при умеренной – 0.7 – 1.0 мг/кг/сут;
- при низкой – 0.3 – 0.5 мг/кг/сут.

- Лечение максимальной подавляющей дозой ГК в течение 4 – 6 недель (при необходимости до 8 недель) до достижения клинического эффекта и снижения активности патологического процесса с последующим ее уменьшением до индивидуально подобранной поддерживающей дозы (не менее 10 – 15 мг/сут) к 6 – 12 мес. от начала лечения.
- Замедление темпа снижения дозы ГК по мере ее уменьшения в зависимости от быстроты развития терапевтического эффекта, реакции больного на предыдущее снижение и выраженности побочного действия ГК.
- Для удобства расчета может быть использован принцип снижения суточной дозы препарата на 5 – 10% каждые 7-10-14 дней.

Пример: начальная доза П 60 мг в сутки:
Дозу уменьшают на 5 мг в неделю до достижения 50 мг в сутки.
Далее на 2.5 мг в неделю до 35 мг в сутки,
В последующем на 2.5 мг в 2 недели до достижения суточной дозы 20 – 25 мг в сутки.
Затем темп снижения замедляют до 1.25 мг в 2 – 4 недели до поддерживающей дозы (примерно через 6 – 12 месяцев).

- Длительный прием поддерживающей дозы ГК, способствует сохранению ремиссии. В течении первых 2 – 3 лет болезни поддерживающая доза преднизолона не должна составлять менее 12.5 – 15 мг/сут.
- Полная отмена ГК только по индивидуальным показаниям при наличии многолетней клинико-лабораторной ремиссии и при условии сохранения функциональных возможностей надпочечников.
- Ранняя профилактика и коррекция осложнений ГК терапии.

Побочные эффекты ГК:

- Системный остеопороз.
- Артериальная гипертензия.
- Нарушение углеводного обмена.
- Нарушение роста.
- Задержка полового развития.
- Инфекционные осложнения.
- Стероидные язвы желудка
- Развитие Кушингоидного синдрома
- Задержка натрия и воды, гипокалиемия и др.

При лечении ГК необходимо следить

- За динамикой веса.
- Мониторинг АД
- Контролировать уровень сахара в крови
- Электролитный состав крови.
- Уровень липидов плазмы
- Следить за состоянием ЖКТ.
- Костно-мышечной системы.
- Органами зрения (глаукома, катаракта, экзофтальм).

- При лечении тяжелых форм СКВ и для купирования кризовых состояний применяют пульс-терапию – в/в введение сверхвысоких доз ГК в течение короткого времени.
- Препаратом выбора является ***метилпреднизолон (МП) или солюмедрол.*** МП вводят в дозе 15 – 30 мг/кг в сутки (не более 1000 мг) в течение 3 дней подряд.
- При отсутствии эффекта иногда пульс-терапию можно продолжить до 5 дней.
- При необходимости прибегают к повторным 3-4 дневным курсам пульс-терапии МП.

Наиболее часто у больных во время инфузии или после нее в течение нескольких часов развивается:

- тахикардия
- гиперемия лица.
- реже наблюдается эмоциональное возбуждение,
- эйфория,
- бессонница
- брадикардия,
- гипотония,
- повышение артериального давления,
- икота,
- изменение вкуса.

Пульс-терапия МП не рекомендуется больным с сердечной недостаточностью или неконтролируемой гипертензией.

Цитотоксические средства.

Показания к назначению:

- Высокая активность волчаночного нефрита.
- Тяжелое поражение ЦНС.
- Высокая активность СКВ при отсутствии эффекта от предшествующей терапии от ГК (стероидорезистентность).
- Необходимость усиления терапии при невозможности повышения дозы ГК в связи с выраженностью их побочных эффектов.
- Стероидозависимость.
- Нестойкость ремиссии, частые рецидивы.

- **Циклофосфан** – препарат выбора при лечении волчаночного нефрита и тяжелых полиорганных форм СКВ.

В клинической практике используются два режима введения ЦФ:

- Ежедневный пероральный прием (сопряжен с достаточно частым развитием осложнений).
- Периодическое в/в введение сверхвысоких доз препарата – пульс-терапия (вызывает быстрый лечебный эффект).

Монотерапия ЦФ неэффективна, препарат должен применяться в комбинации с ГК.

- ЦФ через рот назначают в дозе 1.0 – 2.5 мг/кг/сут под контролем снижения лейкоцитов в периферической крови до $3.5 \cdot 10^9/\text{л}$, но не ниже $3.0 \cdot 10^9/\text{л}$.
- Длительность лечения при хорошей переносимости ЦФ составляет несколько месяцев

Интермитирующая пульс-терапия ЦФ
предполагает периодическое в/в
введение сверхвысоких доз препарата.

- В течение первого месяца лечения ЦФ вводят 1 раз в 2 недели в дозе 15-20 мг/кг в месяц (не более 1000мг).
- В последующем ЦФ вводят 1 раз в месяц в дозе 15 мг/кг. Для достижения эффекта необходимо длительное непрерывное лечение.
- Вначале препарат вводят ежемесячно (6 – 12 мес) до достижения полной клинико-лабораторной ремиссии, а затем интервалы между пульсами увеличивают до 3 месяцев и продолжительность лечения до 2 лет и более.
- Лечение проводят под контролем анализа крови.

Побочные эффекты:

- Тошнота, рвота.
- Алопеция
- Лейкопения.
- Инфекции.
- Геморрагический цистит.
- Анемия.
- Новообразования.

Синхронизация плазмафереза с ПТ ЦФ и МП.

Применение ПФ при СКВ направлено на:

- удаление из крови ЦИК,
- снижение в сыворотке уровней IgG, медиаторов воспаления,
- восстановление фагоцитарной активности РЭС,
- снижение степени органических поражений,
- повышение чувствительности рецепторов клеток к иммуносупрессивным препаратам.

Методика проведения синхронной терапии включает 3 – 5 сеансов ПФ с интервалом в 2 – 4 дня, сразу после каждого сеанса в/в вводится МП в дозе 10 – 20 мг/кг или МП в меньшей дозе в сочетании с ЦФ.

В последующем можно проводить сеансы ПФ синхронно с пульс-терапией МП и ЦФ в стандартных дозировках ежемесячно или ежеквартально на протяжении 6 – 12 месяцев. Предложены и другие схемы синхронной терапии.

Показания к синхронизации ПФ и пульс-терапии ЦФ и МП:

- Высокая и кризовая активность СКВ, сопровождающаяся выраженной эндогенной интоксикацией.
- Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит.
- Отсутствие эффекта от комбинированной пульс-терапии ГК и ЦС.
- Наличие АФС, резистентного к стандартной терапии.

Побочные эффекты:

- Снижение АД.
- Аллергические реакции на плазмозамещающие жидкости.
- Гипогаммаглобулинемия.
- Инфекционные осложнения.

Азатиоприн – относится к классу антиметаболитов, обладает цитотоксической активностью.

В течение первой недели препарат назначают в дозе 25 мг/сут, при хорошей переносимости.

В последующем постепенно увеличивают на 25 мг/сут в неделю до максимальной, составляющей 1 – 2 мг/кг/сут, сочетая препарат с ГК.

Дозу АЗ подбирают таким образом, чтобы поддерживать число лейкоцитов в крови не ниже $5.0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Терапевтический эффект развивается медленно в течение 5 – 12 месяцев.

Побочные эффекты:

- Лейкопения.
- Диспептические проявления.
- Недостаточность яичников.
- Повреждение печени.
- Развитие вторичных инфекционных осложнений.

Циклоспорин А (сандимум-неорал)-
полипептид грибкового происхождения,
является селективным
иммуносупрессантом, преимущественно
влияет на Т-клеточный иммунитет.

Терапевтическая доза ЦиА составляет 3 – 5 мг/кг/сут. Клинический эффект наступает на втором месяце лечения, при достижении ремиссии дозу ЦиА постепенно уменьшают по 0.5-1 мг/кг/сут/мес до поддерживающей (2.5 мг/кг/сут).

Показания к назначению ЦиА.

- Стероиднорезистентный нефротический нефрит.
- Частое рецидивирование нефротического синдрома при неэффективности антиметаболитов и алкилирующих препаратов (азатиоприн и циклофосфамид).

Противопоказания к применению препарата.

- Некорректируемая артериальная гипертензия.
- Стойкое повышение креатинина сыворотки крови более 130 мкм/л.
- Выраженные склеротические интерстициальные изменения по данным морфобиоптического исследования почек.
- Указание на недавние злокачественные новообразования в анамнезе.
- Эпилепсия.
- Стойкое нарушение печеночных функций.

Побочные эффекты:

- Анорексия, тошнота, рвота.
- Тремор, парастезии.
- Головные боли.
- Депрессия и сонливость.
- Гипертрофия десен.
- Гипергликемия.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Гепатотоксичность.

Метотрексат.

Относится к группе аниметаболитов, по структуре близок к фолиевой кислоте, обладает дозозависимым иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектом. Препарат элиминируется почками и печенью.

МТ назначают перорально 1 раз в неделю в дозе от 7.5 до 10 – 15 – 20 мг/м² в течении 6 месяцев и более. Эффект лечения оценивается не ранее чем через 4 – 8 недель.

МТ используется при нетяжелых «непочечных» вариантах СКВ с резистентным кожным и суставно-мышечным синдромами вместе с ГК.

Побочные эффекты:

- Стоматит.
- Гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, мегалобластная анемия).
- Диспепсия.
- Гепатотоксичность.
- Пневмонит.

Для снижения частоты побочных реакций при приеме МТ рекомендован прием фолиевой кислоты вне дни приема МТ.

Микофенолат мофетил (СеллСепт)

Препарат снижает пролиферацию В – и Т – лимфоцитов. Оказывает влияние на клеточный и гуморальный иммунитет. Рекомендуемые дозы у детей – от 250 до 2000 мг/м² в сут (24-32 мг/кг/сут)

Побочные эффекты ММФ

- Транзиторное подавление гемопоэза (анемия, лейкопения)
- Абдоминальный синдром (тошнота, рвота, диарея) эти симптомы могут снижаться при приеме ММФ с едой или при делении суточной дозы на несколько более мелких приемов.
- Транзиторное повышение трансаминаз в крови
- Вирусные инфекции (ЦМВ, герпес)

Аминохинолиновые препараты (плаквенил, делагил).

- Противовоспалительное.
- Иммуномодулирующее.
- Фотопротективное.
- Антиоксидантное.
- Антимикробное.
- Антипролиферативное.
- Гипогликемическое .
- Гиполипидемическое.
- Антиагрегантное.
- Анальгетическое действие.

Терапевтический эффект
аминохинолиновых препаратов
развивается медленно в среднем через 6
недель и достигает максимума через 3 –
6 месяцев.

Делагил назначают в дозе 0.125 – 0.250 г
/сут, плаквенил – в дозе 0.1 – 0.4 г/сут в
течении нескольких лет.

Побочные эффекты:

- Диспептические проявления.
- Офтальмологические осложнения (дефекты аккомодации и конвергенции, отложение препаратов в роговице, токсическое поражение сетчатки)
- Высыпания на коже.
- Нарушение пигментации кожи, ногтей, волос.
- Лейкопения.

Офтальмологическое обследование необходимо проводить до назначения препаратов, а затем повторять каждые 3 месяца.

Иммуноглобулины для внутривенного введения ВВИГ (ИмБИО, пентаглобин, интраглобин, биавен.

Курс лечения ВВИГ включает от 1 до 5 в/в вливаний, курсовая доза составляет 0.4 – 2 г/кг.

По показаниям проводится дополнительное введение ВВИГ 2 – 4 раза в год.

Препарат перед введением следует нагреть до температуры тела и вводить со скоростью не более 20 капель в минуту.

Показания к применению ВВИГ:

- **Высокая и кризовая активность СКВ.**
- **Тромбоцитопения и панцитопения.**
- **Поражение ЦНС.**
- **Лечение и профилактика инфекционных осложнений.**

Побочные эффекты:

- Озноб.
- Головная боль.
- Тошнота.
- Повышение температуры тела.
- Аллергические реакции.
- Боль в спине.
- Редко снижение АД.
- В единичных случаях анафилактический шок.
Абсолютное противопоказание для назначения
ВВИГ – селективный дефицит Ig A.

Антикоагулянты.

В лечении СКВ используют как прямые антикоагулянты (гепарин, фраксипарин, фрагмин, клексан), так и антикоагулянты непрямого действия (варфарин).

- Гепарин применяют в дозах 150 – 300 ЕД/кг в 3 – 4 приема, курс лечения 4 – 8 недель.
- Фрагмин применяют п/к 2 раза в день в дозе 200 – 100 МЕ/кг под контролем свертывающей системы крови.
- Варфарин назначается длительно под контролем МНО (международного нормализованного отношения, норма 2 - 3). Препарат имеет много побочных эффектов.

Антиагреганты.

- Дипиридамола в дозах 1 – 5 мг/кг в сутки в 3 приема за 1 час до еды.
- Аспирин - 1 – 2 мг/кг в сутки после еды.

Наряду с базисной иммуносупрессивной терапией в лечении СКВ по показаниям используют гипотензивные средства, диуретики, антибиотики, препараты для профилактики и лечения остеопороза и другие симптоматические средства.

Схемы лечения СКВ.

- В лечении больных с преимущественно кожным, суставным или кожно-суставным вариантами используют ГК перорально (дозу определяют в зависимости от активности заболевания) в виде монотерапии или в сочетании с аминохинолиновыми препаратами. При недостаточном эффекте или наличии выраженных осложнений ГК к лечению подключают азатиоприн (больным с ярким кожным синдромом) или метотрексат (больным с суставно-мышечными изменениями).

- При моносиндромном варианте СКВ, представленном тромбоцитопенической пурпурой, назначают перорально ГК;
- при выраженной тромбоцитопении лечение начинают с пульс-терапии метипредом, затем переходят на пероральный прием ГК, внутривенно ВВИГ.

- Для лечения больных СКВ с полисиндромной клинической картиной без поражения почек или ЦНС используют ГК перорально (дозу определяют в зависимости от активности процесса) в сочетании с антиагрегантами.

- Для лечения больных с полиорганными клиническими вариантами СКВ с поражением ЦНС при наличии высокой активности заболевания следует сочетать пероральный прием ГС (доза зависит от активности процесса) с пульс-терапией ЦФ в интермиттирующем режиме,
- ВВИГ и антиагрегантами.
- При необходимости подключают противосудорожные препараты, психотропные средства.
- В наиболее тяжелых случаях проводят плазмаферез синхронно с пульс-терапией метипредом и циклофосфамидом.

При активном нефрите используется 4-компонентные схемы (Кинкайт-Смит).

нефротический вариант

- Кортикостероиды перорально (преднизолон в максимальной дозе 1 – 1.5 мг/кг в сутки с последующим снижением по мере уменьшения патологического процесса).
- Комбинированная пульс-терапия метипредом и ЦФ (в наиболее тяжелых случаях синхронно с плазмоферезом), затем длительно интермиттирующая пульс-терапия ЦФ.
- Антикоагулянты (гепарин в адекватной дозе в течение 4 – 8 недель, затем синкумар в течение нескольких месяцев).
- Антиагреганты (курантил) длительно.

При нефритической форме:

- Кортикостероиды перорально (преднизолон в максимальной дозе 1 – 1.5 мг/кг в сутки с последующим снижением по мере уменьшения патологического процесса).
- Интермиттирующая пульс-терапия ЦФ.
- Антикоагулянты (гепарин в адекватной дозе в течение 4 – 8 недель, затем синкумар в течение нескольких месяцев).
- Антиагреганты (курантил) длительно.

Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит:

- Кортикостероиды перорально (преднизолон в максимальной дозе 1 – 1.5 мг/кг в сутки с последующим снижением по мере уменьшения патологического процесса).
- Синхронизация плазмофереза с пульс-терапией метипредом и циклофосфамидом, затем интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом.
- Антикоагулянты (гепарин в адекватной дозе в течение 6 – 8 недель, затем синкумар в течение нескольких месяцев).
- Антиагреганты (курантил) длительно.

Для того, чтобы купировать гематологический криз, проводят пульс-терапию метипредом по стандартной схеме, а затем назначают ГК перорально (преднизолон в максимальной дозе 1 – 1.5 мг/кг в сутки с последующим снижением по мере уменьшения патологического процесса),

применяют ВВИГ;

при наличии у больного стероидорезистентности показана интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом.

Профилактика

Основной задачей вторичной профилактики является предупреждение рецидивов. Вторичная профилактика предусматривает диспансерное наблюдение кардиоревматолога, в обязанности которого входит проведение противорецидивной терапии. Следует убедить ребенка и его родителей в необходимости длительного и непрерывного лечения и тщательного выполнения всех назначений врача, в первую очередь регулярного приема лекарств в рекомендованных дозах.



благодарю за внимание