

Утвержден
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол №23 от 12 декабря 2013 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Системная красная волчанка (СКВ)

2. Код протокола:

3. Коды по МКБ-10:

M32 Системная красная волчанка (исключена Красная волчанка (дискоидная) L93):
M32.0 Лекарственная системная красная волчанка
M32.1 Системная красная волчанка с поражением органов или систем
M32.8 Другие формы системной красной волчанки
M32.9 Системная красная волчанка неуточненная

4. Сокращения, используемые в протоколе:

ACR – American College of Rheumatology, Американская Коллегия Ревматологии
ANA – антинуклеарные антитела
BILAG – British Isles Lupus Assessment Group index, специфический индекс, оценивающий активность СКВ или выраженность обострения в каждом отдельном органе или системе
DEXA – Dual-Energy X-ray Absorptiometry, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия)
EULAR – Европейская Лига против Ревматизма
HELLP-синдром – синдром, проявляющийся гемолизом, повышением активности ферментов печени, тромбоцитопенией
МНО – международное нормализованное отношение
НИИ – Национальный Институт Здоровья
SELENA-SLEDAI – валидированный индекс активности СКВ, модифицированный во время проведения исследования SELENA
SLICC/ACR – индекс повреждения, разработанный Международной организацией сотрудничества клиник СКВ при содействии Американской коллегии ревматологов
 β_2 -ГП I – β_2 -гликопротеид 1
АД – артериальное давление
АЗА – азатиоприн
Анти-La/SS-B – антитела к антигену La/SS-B
Анти-Ro/SSA – антитела к антигену Ro/SSA

Анти-Sm – антитела к антигену Sm (Smith)
Анти-snRNP – антитела к малым ядерным рибонуклеиновым частицам
Анти-дсДНК – антитела к двухспиральной ДНК
Анти-РНП – антитела к ядерным рибонуклеопротеидам
АНФ – антинуклеарный фактор
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСК – ацетилсалициловая кислота
АТ – антитела
аФЛ — антитела к фосфолипидам
АФС – антифосфолипидный синдром
БАК – биохимический анализ крови
БРА – блокаторы к рецепторов ангиотензина II
ВН – волчаночный нефрит
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ГКС – глюкокортикостероиды
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛС – лекарственные средства
МК – микофеноловая кислота
ММФ – мофетила микофенолат,
МП – метипреднизолон
МПК – минеральная плотность костной ткани
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
нРИФ – непрямая реакция иммунофлуоресценции
ОАК – общий анализ крови
ОАМ — общий анализ мочи
ОГК – органы грудной клетки
ОП – остеопороз
ПЗШ – предварительно заполненный шприц
ПМЛ – прогрессирующая мультиочаговая лейкоэнцефалопатия
ПТ – пульс-терапия
РеА – реактивный артрит
СЗП – свежзамороженная плазма
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
ССД – системная склеродермия
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УЗДГ – ультразвуковая доплерография сосудов
УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ЦсА – циклоспорин А

ЦФ – циклофосфамид

5. Дата разработки протокола: 2013 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: ревматологи, терапевты, врачи общей практики.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение. Системная красная волчанка (СКВ) – это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, с разнообразием проявлений, течений и прогноза. Заболевание характеризуется периодами относительной ремиссии и обострения, которые могут вовлекать любой орган или систему в различных комбинациях [1].

9. Клиническая классификация:

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СКВ

Основной диагноз [2]

- Лекарственная системная красная волчанка (M32.0);
- Системная красная волчанка с поражением органов или систем (M32.1);
- Другие формы системной красной волчанки (M32.8);
- Системная красная волчанка неуточненная (M32.9).

Характер течения [3]:

- Острое течение;
- Подострое течение;
- Первично-хроническое течение.

Степень активности [4]:

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

Клинические проявления [1]:

- Эритема;
- Дискоидные очаги;

- Фотосенсибилизация;
- Поражение слизистых оболочек;
- Неэрозивный артрит;
- Серозит;
- Поражение почек;
- Поражение нервной системы;
- Гематологические нарушения;
- Иммунологические нарушения;
- Положительные антинуклеарные антитела.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации [1, 3, 7]

Показания для плановой госпитализации в круглосуточный стационар:

- Уточнение диагноза, подбор иммуносупрессивной терапии;
- II, III степени активности СКВ при остром и подостром течении;
- Средне-тяжелые и тяжелые состояния, развившиеся от побочного действия лекарственной терапии;
- Программное плановое проведение пульс терапии для достижения индукции ремиссии;
- Плановое проведение I и II инфузий генно-инженерной биологической терапии.

Показания для экстренной госпитализации в круглосуточный стационар

- III-IV степень активности СКВ при любом типе течения;
- Подозрение на развитие сопутствующей инфекции; развитие цитопении; диффузное поражение ЦНС; активные формы волчаночного нефрита; пневмонит; тромбозы и тромбоэмболии

Показания для лечения в дневном стационаре (ПМСП, койки дневного пребывания в круглосуточном стационаре)

- I и II степени активности СКВ при хроническом течении;
- Плановое продолжение последующих инфузий ГИБТ

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- БАК (креатинин, общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, общий холестерин, глюкоза, СРБ, сывороточное железо);
- Определение СКФ;
- Определение анти-дсДНК, С3-С4 компоненты комплемента;
- Реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном в сыворотке;
- Исследование кала на гельминты и простейшие;
- ОАМ;

- Рентгенография ОГК или флюорография;
- ЭКГ

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ЭхоКГ (при поражении сердца);
- Коагулограмма (ПВ-ПТИ-МНО, фибриноген, проведение этанолового теста);
- УЗИ ОБП, УЗИ почек;
- БАК: определение уровня калия, натрия, определение общей альфа-амилазы в сыворотке;
- Анализ мочи по Нечипоренко;
- ИФА (определение антигена и антител к вирусам гепатитов В и С);
- ИФА (определение суммарных антител к ВИЧ);
- Рентгеновская денситометрия позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (центральная или аксиальная DEXA денситометрия);
- Определение волчаночного антикоагулянта (LA1/LA2) в плазме крови;
- Определение антител к кардиолипину в сыворотке крови ИФА-методом;
- Определение антител к β 2-ГП I в сыворотке крови ИФА-методом.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- ОАК;
- БАК (мочевина, АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий холестерин, глюкоза);
- Реакция микропреципитации с кардиолипिनным антигеном в сыворотке;
- ОАМ;
- Исследование кала на гельминты и простейшие;
- Рентгенография ОГК или флюорография;
- ЭКГ.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК;
- БАК (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин, прямой билирубин, общий холестерин, глюкоза);
- Определение СКФ по формуле Кокрофта-Голта;
- Коагулограмма (ПВ-ПТИ-МНО, фибриноген, проведение этанолового теста);
- ОАМ;
- ЭКГ.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Коагулограмма (АЧТВ);

- БАК (АСЛО, мочевая кислота, липопротеиды, триглицериды, калий, натрий, кальций, сывороточное железо, определение общей альфа-амилазы в сыворотке);
- ИФА на Т3, Т4, анти-ТПО
- ЭхоКГ (при поражении сердца)
- УЗИ ОБП, УЗИ почек;
- УЗДГ сосудов верхних и нижних конечностей;
- ФГДС;
- Анализ мочи по Нечипоренко;
- Определение суточной протеинурии в моче;
- Определение СКФ;
- Обнаружение скрытой крови в кале;
- Бактериологическое исследование мочи;
- Определение антигена и антител к вирусам гепатитов В и С методом ИФА;
- Определение антигена и антител к ВИЧ методом ИФА;
- Пункционная биопсия почки;
- Определение волчаночного антикоагулянта (LA1/LA2) в плазме крови;
- Определение антител к кардиолипину в сыворотке крови ИФА-методом;
- Определение антител к β 2- ГП I в сыворотке крови ИФА-методом;
- Рентгеновская денситометрия позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (центральная или аксиальная DEXA денситометрия)

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: ЭКГ, определение глюкозы, уровня калия в сыворотке крови экспресс методом

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез [1, 3, 6]

Жалобы:

- усталость, слабость, быстрая утомляемость, похудание, повышение температуры без видимой причины;
- боли или отечность крупных и мелких суставов;
- боли в мышцах;
- покраснения кожи щек и носа — симптом «бабочки», покраснение зоны декольте, усиливающееся от волнения, пребывания на солнце, воздействия мороза и ветра; высыпания на коже;
- повышенное очаговое или диффузное выпадение волос, язвы на слизистых губ, полости рта, носоглотки;
- одышка, кашель, боли в грудной клетке, в области сердца, головная боль, судороги (при исключении метаболических, инфекционных и лекарственных причин);
- нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме из-за изменения восприятия действительности;

- отечность лица;
- слабость, синяки на коже и другие разнообразные жалобы.

Анамнез [1,3,6]:

- предшествовавшие началу СКВ – перенесенная вирусная инфекция, вакцинация, чрезмерное пребывание на солнце, роды, аборт, тяжелые эмоциональные переживания, аллергия на медикаменты и пищевые продукты
- сведения о наличии в роду родственников, страдающих СКВ, ССЗ
- наличие вредных привычек (курение, алкоголь)
- прием контрацептивов, гормональных препаратов
- для верификации вторичного АФС: наличие тромбозов, патологии беременности (внутриутробная гибель плода, преждевременные роды, спонтанные аборты)

12.2 Физикальное обследование:

В настоящее время отсутствует «золотой стандарт» диагностики СКВ. Критерии классификации ACR могут быть использованы с диагностической целью, при этом их чувствительность – особенно на ранних стадиях болезни – низкая. СКВ остается клиническим диагнозом исключения [1,3,6]

В зависимости от пораженных органов или системы (см. Приложение 2) имеет место комплекс симптомов:

- конституциональный: утомляемость, потеря веса, лихорадка;
- кожно-слизистый: сыпь в виде фиксированной эритемы на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне; дискоидная сыпь в виде эритематозных приподнимающихся бляшек с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах могут быть гиперпигментации с атрофическими изменениями кожи; высыпания в виде красных колец с более бледной кожей внутри кольца; изъязвление губ, полости рта или носоглотки, обычно безболезненное; поражение сосудов кожи: васкулиты (капилляриты) — точечные эритемы на концевых фалангах пальцев рук, ладонях; высыпания геморрагического характера (геморрагические петехии);
- костно-суставной: неэрозивные артриты, с поражением двух или более периферических суставов, с болезненностью, отёком и выпотом;
- гематологический;
- почечный: почечные отеки, которые располагаются на лице, особенно на веках;
- нейропсихические проявления;
- поражение легких: шум трения плевры;
- поражение сердца: шум трения перикарда;
- поражение органов ЖКТ: редко выходит на первый план в клинической картине: поражение слизистой рта (и носа) - в 7–40 % случаев; фарингит – часто; дисфагия – у 1–6 % больных, часто ассоциируется с феноменом Рейно; анорексия и/или тошнота, и/или рвота, и/или диарея – в 1/3 случаев; частота пептических язв неизвестна, их развитие нередко обусловлено побочными эффектами медикаментозной терапии; асцит выявляется в 8–11 % случаев, может быть

обусловлен нефротическим синдромом, циррозом печени или сердечной недостаточностью (отсутствует болевой синдром, асцитическая жидкость представляет транссудат), а также перитонитом (есть болевой синдром, асцитическая жидкость представляет собой экссудат); частота панкреатита – 0,5-8%, обычно ассоциируется с активностью заболевания и/или с васкулитом поджелудочной железы. Небольшое повышение уровней панкреатических энзимов, наблюдаемое у больных СКВ, может иметь место без панкреатита (в отличие от волчаночного панкреатита, которому присущи высокие уровни ферментов); абдоминальный болевой синдром и «острый» живот – у 8–37 % больных СКВ; протеин-теряющая энтеропатия и синдром мальабсорбции – редко; мезентериальный васкулит и васкулит тонкого кишечника – опасные для жизни проявления, ассоциируются с высокой активностью СКВ – у 2 % больных, летальность при их развитии превышает 50 %.

Диагноз СКВ может быть установлен с 95% специфичностью и 85% чувствительностью, если пациент имеет, в любой период времени его анамнеза заболевания, 4 из 11 критериев ACR (см Приложение 1, 3). В случае если у пациента обнаружено менее 4 диагностических критериев, то диагноз СКВ возможен и зависит от клинической оценки. Если тест на ANA отрицательный, то пациент имеет очень низкую вероятность наличия СКВ. Пациенты с изолированным положительным тестом на ANA без вовлечения органов и систем или без типичных лабораторных показателей, имеет низкую вероятность наличия СКВ.

Для определения характера течения болезни используется следующая классификация [3]:

- Острое течение: быстрое развитие от 3 до 6 месяцев полиорганного поражения с вовлечением жизненно важных органов и систем (почек и ЦНС) и высокой иммунологической активностью
- Подострое течение: волнообразное, с периодическими обострениями и развитием полиорганной симптоматики в течение 2-3 лет. В дебюте возникают конституциональные симптомы, неспецифическое поражение кожи и суставов.
- Первично-хроническое течение: длительно превалирует одно или несколько проявлений (дискоидное поражение кожи, артрит, гематологические нарушения, феномен Рейно, эпилептиформные припадки, синдром Шегрена). Множественные органые поражения появляются к 5-10-му году болезни.

Оценка степени активности СКВ проводится для принятия решения при выборе тактики лечения по согласно международному Индексу активности СКВ SELENA/SLEDAI [1, 6, 14], в соответствии с выраженностью клинических симптомов и уровнем лабораторных показателей. Учитываются признаки СКВ у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от степени их тяжести, улучшения или ухудшения состояния (см. Приложение 4). Интерпретация значения суммарного балла проводится, согласно классификации степени активности СКВ (см.п. 9 «Клиническая классификация», раздел III).

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

Оценка степени повреждения органов – кумулятивного повреждения органов и систем, связанного с самой СКВ, проводимой терапией или наличием сопутствующих заболеваний, проводится с помощью **Индекса повреждения SLICC/ACR [22]**. Определяет долгосрочный прогноз заболевания и соответствующее лечение поврежденных органов; имеет значение для проведения медико-социальной экспертизы. Необратимое повреждение тканей – это повреждение органов при СКВ, развившееся после установления диагноза СКВ и продолжающееся более 6 месяцев.

Частота проведения оценки – 1 раз в год (см. Приложение 5). Учитываются признаки, сохраняющиеся более 6 месяцев. По сумме баллов определяется степень повреждения органов (см. табл.1)

Таблица 1. Оценка индекса повреждений (ИП) органов

Сумма баллов отмеченных проявлений	Степень накопленного ущерба
0	Отсутствие повреждения
1	Низкий ИП
2-4	Средний ИП
>4	Высокий ИП

Диагностические критерии вторичного АФС при СКВ [1,3]

АФС диагностируется на основании наличия одного клинического и одного лабораторного критерия. АФС исключается, если имеют место аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ в течение менее 12 недель или более 5 лет. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключают АФС.

Клинические критерии АФС:

- Тромбоз – один или более эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе
- Патология беременности – один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели гестации, или один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34-й недели гестации, или три или более последовательных случая спонтанных аборт до 10-й недели гестации

Лабораторные критерии АФС:

- АТ к кардиолипину (IgG и/или IgM) в крови в средних или высоких титрах в 2 или более исследованиях с промежутком не менее 12 нед
- Волчаночный антикоагулянт в плазме крови в 2 или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед
- АТ к β 2-ГП I изотипов IgG или IgM в средних или высоких титрах в 2 или более исследованиях с промежутком не менее 12 нед (стандартный ИФА)

Критерии диагностики волчаночного нефрита (ACR) [16,19]:

- Клинические и лабораторные проявления в виде протеинурии $> 0,5$ г в сутки (или более 3 «+» при определении тест-полоской), и/или
- Наличие клеточных скоплений, включая скопления эритроцитов и цилиндров (гемоглобиновых, зернистых, тубулярных или смешанных)

- Результаты гистологического исследования биоптата почки с подтверждением наличия характерного для ВН иммунокомплексного поражения почек

Биопсия почки с диагностической целью показана всем пациентам с СКВ с клиническими признаками активного ВН (при отсутствии строгих противопоказаний). Результаты гистологического исследования биоптата почки являются единственным надежным методом диагностики ВН (рекомендации EULAR), необходимым для инициации терапии.

12.3 Лабораторные исследования [1,3,6]

Неспецифические:

ОАК:

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

ОАМ:

- протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия.

БАК:

при преобладающем поражении внутренних органов в различные периоды болезни: печень, поджелудочная железа, почки:

- гипергликемия – при стероидном диабете;
- повышение уровня трансаминаз и билирубина, щелочной фосфатазы – при поражении печени;
- повышение креатинина, гипокалиемия, гипернатриемия – при поражении почек;
- гиперхолестеринемия, дислипидемия – при сопутствующем атеросклерозе;
- повышение уровня амилазы – при поражении поджелудочной железы;
- гипокальциемия – вследствие приема ГКС;
- снижение уровня железа – при гипохромной анемии;
- гипольбунемия – при поражении почек, печени.

Коагулограмма:

- гиперкоагуляция при АФС.

Специфические

Иммунологические исследования [1,3, 6, 9, 10, 11, 12]:

• ANA – для проведения скрининг-теста; определяется титр и тип свечения для диагностики СКВ. Существуют 2 метода выявления ANA:

- выявление ANA на клеточной линии HEp-2 с помощью нРИФ - «золотой стандарт» выявления ANA
- твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) – возможны ложно-отрицательные результаты, связанные с ограниченным набором антигенов, что задерживает своевременный диагноз и начало терапии.

При скрининге тест на ANA считается положительным при обнаружении АТ начиная с разведения 1:40 (см. Приложение 1). Чем больше АТ, тем выше титр. Диагностически значимым для определенного СКВ считается титр ANA \geq 1:160 при

использовании метода непрямой иммунофлюоресценции. При обострении ревматических заболеваний титр превышает 1:640, а в период ремиссии снижается до 1:160-1:320. ANA выявляется при других ревматических и 15-20 неревматических заболеваниях; может обнаруживаться у 3,5-19% здоровых людей. Отрицательный результат теста на ANA свидетельствует о весьма низкой вероятности СКВ у пациента. Изолированный положительный результат теста без признаков поражения органов и систем, без типичных лабораторных признаков имеет низкую вероятность наличия СКВ.

- **Анти-дсДНК** – относительно специфичный тест для СКВ. Имеет существенное значение для оценки активности болезни, прогнозирования развития обострений и эффективности проводимой терапии. Анти-дсДНК тест может быть отрицательным в раннем начале заболевания, после лечения, в период клинической ремиссии. Отрицательный результат в любом периоде болезни не исключает СКВ.
- **Антитела к односпиральной ДНК** - менее специфичный тест для СКВ и часто положителен при других ревматических заболеваниях
- **Компоненты С3, С4 системы комплемента** – снижение при активности заболевания. В некоторых случаях нормальный уровень С3, С4 – при активации аутоиммунного процесса. Однократное определение С4 не информативно, необходимо определение в динамике, так как у носителей нулевого аллеля уровень С4 исходно низкий. Персистирующий низкий уровень С3 ассоциируется с хроническим процессом в почках
- **АТ к гистонам H2A—H2B** – положительные почти у всех больных с медикаментозным волчаночноподобным синдромом (индуцированным новокаинамидом), у больных, получающих новокаинамид, но не имеющих симптомов волчанки, а также у 20% больных СКВ.
- **Антитела к Sm-антигену** – положительны только при СКВ. С помощью иммунофлюоресцентного метода они выявляются в 30% случаев, и в 20% — по данным метода гемагглютинации. Антитела к Sm-антигену не выявляются при других ревматических заболеваниях, поэтому они рассматриваются как антитела-маркеры СКВ и их выявление входит в число диагностических критериев этого заболевания. При наличии Sm-антител наблюдается более агрессивное течение заболевания, поражение ЦНС, волчаночные психозы и относительная сохранность функции почек. Однако уровень антител к Sm-антигену не коррелирует с активностью и клиническими субтипами СКВ.
- **Антитела к рибонуклеопротеидам, включающие анти-Sm, анти-snRNP, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B**, суммарно встречаются при СКВ чаще, чем антитела к двуспиральной ДНК. Обнаруживаются при смешанном заболевании соединительной ткани, реже – у больных СКВ, у которых ведущим клиническим проявлением является поражение кожи, подостром течении ССД и других аутоиммунных ревматических заболеваниях. Анти-Ro – при поражении кожи при подостром течении СКВ, а также при риске развития сердечной патологии у новорожденных от пациенток с СКВ.

12.4. Инструментальные исследования [1,3,6]:

Рентгенография органов грудной клетки – признаки инфильтратов, плеврита (экссудативного и сухого), чаще двухстороннего, реже признаки пневмонита. Редко признаки легочной гипертензии, обычно как следствие рецидивирующих эмболий легочных сосудов при АФС. Также с целью исключения туберкулеза при назначении ГИБТ.

Компьютерная томография с высоким разрешением – признаки плеврита с выпотом или без такового, интерстициальной пневмонии, диафрагмальной миопатии (миозит), базальных дисковидных (субсегментарных) ателектазов, острого волчаночного пневмонита (на почве легочного васкулита).

Эзофагогастродуоденоскопия – поражение пищевода проявляется его дилатацией, эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки; нередко обнаруживаются изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки/

Эхокардиография сердца – признаки перикардита и миокардита, а также признаки атеросклеротического поражения сердца

Биопсия почки - по результатам биопсии почки можно установить остроту и активность почечного повреждения, вовлеченность сосудов и тубулярного аппарата почки; можно также выявить и альтернативные причины почечной недостаточности (например, лекарственный тубулярный). Согласно рекомендациям и ACR, и EULAR, в соответствии с критериями Международного Общества нефрологов/Общества патологии почек (ISN/RPS, 2003 [1, 6, 16, 19]) различают:

- I класс. Минимальный мезангиальный ВН
- II класс. Мезангиально-пролиферативный ВН
- III класс. Очаговый ВН (пролиферативные изменения < 50% клубочков):
 - III (A): активное повреждение
 - III (A/X): активное и хроническое повреждение
 - III (X): хроническое повреждение
- IV класс: Диффузный ВН ($\geq 50\%$ клубочков):
 - Диффузный сегментарный (IV-C) или глобальный (IV-Г) ВН:
 - IV (A): активное повреждение
 - IV (A/X): активное и хроническое повреждение
 - IV (X): хроническое повреждение
- V класс. Мембранозный ВН (может комбинироваться с классом III или IV, в таком случае диагностируются оба вида одновременно)
- VI класс. Склерозирующий ВН ($\geq 90\%$ клубочков глобально склерозированы без остаточной активности)

Критерии для проведения биопсии почки у пациентов с СКВ [16, 19]:

- Рост уровня креатинина сыворотки крови при отсутствии других причин (сепсис, гиповолемия, фармакотерапия)
- Подтвержденный уровень протеинурии $\geq 1,0$ г/сутки
- Комбинация следующих признаков (подтвержденных минимум 2 раза в течение короткого промежутка времени при исключении других причин):
 - протеинурия ($\geq 0,5$ г/сутки) + гематурия (≥ 5 эритроцитов в поле зрения)
 - протеинурия ($\geq 0,5$ г/сутки) + клеточные скопления (цилиндрурия)

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) [23] – при остеопорозе уровень Т-критерия МПК составляет $\leq -2,5$ СО. Критерии диагностики ОП (Т- и Z-критерии) применимы только для рентгеновской денситометрии при исследовании позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (центральная или аксиальная DXA денситометрия). При невозможности проведения аксиальной DXA денситометрии для постановки диагноза ОП можно использовать периферическую рентгеновскую денситометрию, но только в том случае, если исследование проведено на уровне дистальной трети костей предплечья. Периферические рентгеновские денситометры не могут использоваться для мониторинга эффективности лечения. Аппараты УЗИ костной ткани (костная сонометрия) не могут применяться в качестве метода диагностики ОП и мониторинга эффективности лечения и используются только для скрининга.

12.5. Показания для консультации узких специалистов [1,3,6]:

- консультация нефролога – с целью определения тактики лечения при ВН;
- консультация невролога – при развитии неврологической симптоматики; а также при развитии ПМЛ, у пациентов на иммуносупрессивной терапии, включая белимумаб;
- консультация психиатра – при наличии психотических расстройств для решения вопроса о назначении психотропной терапии, необходимости лечения в специализированном стационаре (психоз, депрессия, сопровождающиеся суицидальными мыслями);
- консультация окулиста – при зрительных нарушениях;
- консультация акушера-гинеколога – при беременности;
- консультация хирурга – при наличии боли в животе с рвотой «кофейной гущей» и диареей;
- консультация ангиохирурга – при АФС с тромбозами сосудов;
- консультация эндокринолога – при аутоиммунном тиреоидите и другой эндокринной патологии;
- консультация инфекциониста – при подозрении на развитие интеркуррентной инфекции;
- консультация гастроэнтеролога – при поражении слизистой рта, при дисфагии (часто ассоциируется с феноменом Рейно), при анорексии, тошноте, рвоте, диарее, пептических язвах.

12.6. Дифференциальный диагноз [1,3,6]:

Таблица 2. Сходство и различия СКВ и некоторых заболеваний

Заболевание	Сходство с СКВ	Различия с СКВ
-------------	----------------	----------------

РА	Преимущественное поражение женщин, симметричный полиартрит мелких суставов кистей, висцеральные проявления (дигитальный артериит, полисерозиты, поражение почек). У 25% больных РА выявляют положительный тест на АНА	Поражение суставов носит стойкий, прогрессирующий характер. Выражена утренняя скованность. По мере прогрессирования заболевания развиваются деструкция суставных поверхностей и деформации суставов. Типичные эрозивные изменения на рентгенограммах. Тяжелое поражение внутренних органов встречаются относительно редко
Синдром Стилла взрослых	Поражение суставов, миалгии, высокая лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, лимфаденопатия, спленомегалия, серозит	В период активности — нейтрофильный лейкоцитоз (а не лейкопения, как при СКВ). Тест на АНФ отрицательный. Кожные изменения носят кратковременный характер
Болезнь Лайма	Острый, нередко рецидивирующий моно- или олигоартрит в сочетании с кожными изменениями, неврологической симптоматикой, миоперикардитом	Эпидемиологический анамнез (присасывание клеща, сезонность), типичное поражение кожи (клещевая мигрирующая эритема), положительный результат определения антиборрелиозных антител (при СКВ возможен ложноположительный результат на боррелиоз)
Системные васкулиты	Лихорадка, поражение кожи, суставов, почек, ЦНС, легких	Чаще болеют мужчины (за исключением неспецифического аортроартериита). Нередко триггером бывает инфекции (вирусная, бактериальная). Клиническая симптоматика определяется ишемическими изменениями в органах и тканях вследствие воспаления и некроза сосудистой стенки. Поражение нервной системы преимущественно в виде множественных мононевритов. Лейкоцитоз, тромбоцитоз, положительные АНЦА
ССД	Симметричный полиартрит, синдром Рейно, полисерозит, конституциональные нарушения	Типичные изменения кожи и подкожной клетчатки (уплотнение, атрофия, нарушение пигментации), суставов (преобладание фиброзных изменений), ЖКТ. Рентгенологические признаки (остеолиз, резорбция концевых фаланг), кальциноз мягких тканей
Вирусные артриты	Поражение кожи и слизистых оболочек (энантема, экзантема), лихорадка, симметричный полиартрит, цитопения	Эпидемиологический анамнез Самопроизвольный регресс клинической симптоматики
Злокачественн	Полиартрит, плеврит, лихорадка,	Возраст больных (чаще пожилые)

ые новообразования	миозит, конституциональные нарушения, положительный тест на АНФ, анемия, увеличение СОЭ	Результаты онкологического поиска
Синдром лекарственной волчанки	Полиартрит, кожный синдром, фотосенсибилизация, гепатоспленомегалия, полисерозит, лихорадка, лейкопения, положительный анализ на АНФ, LE-клетки	Длительный прием препарата, способного индуцировать волчаночноподобный синдром (антигипертензивные, антиаритмические, противосудорожные препараты, сульфаниламиды, пероральные контрацептивы). Редко встречается тяжелое поражение почек и ЦНС, тромбоцитопения. После отмены препарата клиническая симптоматика регрессирует в течение 4-6 нед (положительный тест на АНФ сохраняется до 1 года)

Исключительно важно отличать обострение СКВ от острого инфекционного заболевания.

13. Цель лечения [1,4,6,8,17,20]:

полная клиническая ремиссия, определяемая как отсутствие различимых или очевидных признаков клинической активности, и, в идеальном случае, возможность прекратить иммуносупрессивную терапию, а также прием ГКС, или, по крайней мере, достижение стабильной приемлемой минимальной дозы преднизолона ≤ 5 мг/сутки. Альтернативной целью лечения является допустимая минимальная активность.

Цель лечения считается не достигнутой, если, несмотря на отсутствие клинической активности, сохраняется серологическая активность болезни.

Цель лечения состоит из:

- достижения клинико-лабораторной ремиссии. В тех случаях, когда не удастся достичь ремиссии, необходимо максимально возможное снижение активности заболевания, установленное валидированными индексами активности СКВ;
- профилактики обострений (особенно тяжелых);
- профилактики прогрессирования повреждений органов;
- минимизации сопутствующей заболеваемости и токсичности принимаемых препаратов;
- сохранения качества жизни, увеличения продолжительной выживаемости пациентов.

14. Тактика лечения СКВ [1,3,6,13]

14.1 Немедикаментозное лечение:

- образовательная программа: знания и навыки самоконтроля болезни
- исключение психоэмоциональной нагрузки, навыки борьбы со стрессом
- уменьшение пребывания на солнце, защитные средства от ультрафиолетовых лучей (*уровень рекомендации B*)

- активный скрининг и лечение сопутствующих, в том числе инфекционных заболеваний
- в период обострения заболевания и приеме цитотоксических препаратов - эффективная контрацепция (*уровень рекомендации А* для безопасных пероральных контрацептивов). Не следует принимать пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, поскольку они могут вызывать обострение СКВ
- для профилактики остеопороза – прекращение курения (*уровень рекомендации Д*), употребление пищи с высоким содержанием кальция и витамина D; физические упражнения
- для профилактики атеросклероза, диабета: диета с низким содержанием жиров и холестерина, прекращение курения, контроль массы тела (*уровень рекомендации Д*), физические упражнения (*уровень рекомендации Д*)
- предусмотреть риск тромбоза и необходимость антикоагулянтной терапии

14.2 Медикаментозное лечение [1,6,13]

- Выбор лечения при СКВ основан на индивидуальном подходе; зависит от клинических проявлений, вовлеченности органов и систем, тяжести заболевания (см. Приложение 6, 7);
- Все пациенты с СКВ должны получать противомаларийные препараты, кроме случаев наличия противопоказаний к ним;
- ГКС и цитотоксические иммуносупрессанты (метотрексат, АЗА, ММФ, ЦФ) применяются для лечения более тяжелых проявлений со значимым вовлечением органов.

Стандартная терапия

Противомаларийные препараты (уровень доказательности А) – хлорохин и гидроксихлорохин, в комбинации с НПВП – препараты выбора при умеренно выраженной СКВ. Наиболее эффективны при конституциональных симптомах (утомляемость, лихорадка), при жалобах на костно-мышечные, кожные проявления, умеренно выраженные жалобы при плеврите. Снижают активность СКВ на >50%, как у беременных, так и у небеременных пациенток, ведут к > 50% снижению смертности. Необходим осмотр окулиста перед началом лечения, и затем каждые 6-12 месяцев лечения. Дозировка: гидроксихлорохин – 200 мг внутрь 2 раза в сутки, в течение 3 месяцев и далее 200 мг ежедневно. Поддерживающая доза не должна превышать 6 мг/кг/сут. Прекратить прием препарата при обнаружении центральной скотомы на любой стадии заболевания.

НПВП (уровень доказательности Д) – в стандартных терапевтических дозах в целом эффективны для купирования минимальных симптомов СКВ: артралгия, жалобы на костно-мышечные боли, лихорадка, головная боль, умеренно выраженные жалобы при серозите. У пациентов с АФС необходима осторожность при использовании ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, целекоксиб и др.), так как они могут способствовать развитию тромбозов у больных со склонностью к гиперкоагуляции. ВН является фактором риска для НПВП-индуцированной острой почечной недостаточности; следовательно, НПВП должны назначаться при ВН коротким эффективным курсом.

ГКС (уровень доказательности А): доза зависит от активности процесса и вовлеченности органов. Низкая пероральная доза 0,1-0,2 мг/кг применяется при умеренно выраженной СКВ с кожными, костно-мышечными проявлениями, не отвечающими на другие препараты. Средняя доза 0,5 мг/кг, рекомендуется при среднетяжелой СКВ при плевро-перикардите, гематологических проявлениях. Высокая пероральная доза 1,0-1,5 мг/кг или пульс-терапия в виде внутривенной капельной инфузии МП (15 мг/кг или максимум 1 г) в течение не менее 30 минут 3 дня подряд (пульс-терапия) применяется при тяжелой СКВ с вовлечением органов, включая поражение почек, нейропсихические проявления и системный васкулит. Необходимо использовать наиболее короткий эффективный курс лечения из-за развития побочных действий при длительном приеме ГКС (гипергликемия, остеопороз, гипертония, глаукома, желудочно-кишечные проявления, миопатии, прогрессирующий атеросклероз). Больные на длительном приеме ГКС, должны находиться под наблюдением на выявление гипертонии, диабета, миопатии и остеопороза. При ГКС терапии в дозе ≥ 5 мг в сутки необходим мониторинг роста и МПК, рентгенографическое или морфометрическое исследование позвонков, оценка риска развития переломов. Для диагностики и мониторинга эффективности лечения необходимо проведение денситометрии (DEXA) позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Пациентам с болями в бедре, колене, плече с целью исключения аваскулярного некроза кости необходимо проведение рентгенографии соответствующего участка. При неинформативности можно использовать магнитно-резонансное исследование для раннего выявления аваскулярного некроза.

ACR рекомендует пациентам, получающим преднизолон в дозе ≥ 5 мг в сутки, адекватный прием кальция (1500 мг в сутки) и витамина Д (800 МЕ в день).

Бисфосфонаты алендроновая кислота, ризедроновая кислота и золедроновая кислота рекомендуются для лечения и профилактики ОП на ГКС терапии без почечной недостаточности. Бисфосфонаты не рекомендуются пациенткам в пременопаузальном периоде, планирующим беременность. Необходим мониторинг липидного профиля и МПК – 1 раз в год, а также контроль уровня гликемии – каждые 3-6 месяцев.

У большинства пациентов нет необходимости продолжать поддерживающую терапию ГКС более 6 месяцев, часто есть возможность поддерживать ремиссию противомаларийными и препаратами и курсами НПВП.

Цитотоксическая и иммуносупрессивная терапия – показана пациентам с тяжелыми проявлениями СКВ. Включает метотрексат, АЗА, ЦФ и ММФ. Все указанные препараты, исключая АЗА, должны избегаться во время беременности.

Метотрексат (уровень доказательности А) – эффективен при вовлечении в процесс кожи и суставов, позволяет снизить дозу ГКС и умеренно снизить активность процесса. Эффект метотрексата на активность СКВ скромный, однако, по данным исследований, препарат позволяет быстрее и больше снизить дозу ГКС. Дозировка:

15 мг/неделю, 6 месяцев. Основные нежелательные явления при приеме метотрексата – это стоматит, подавление функции костного мозга, гепатит, алоpecia, пневмонит.

АЗА (уровень доказательности В) – эффективен при СКВ с проявлениями артрита, серозита, кожно-слизистых проявлений в индукции ремиссии и поддерживающей терапии ВН: 2 мг/кг/сутки, перорально с/без низкодозового ГКС. Часто применяется как стероидсберегающий препарат, эффективен в поддержании ремиссии. Применяется как альтернатива в лечении умеренно выраженного ВН после 6 месяцев предварительного лечения ЦФ (см. ниже). Побочные действия АЗА: подавление функции костного мозга, желудочно-кишечные проявления, гиперчувствительность и гепатотоксичность. Необходим регулярный мониторинг ОАК и анализ функций печени в ходе лечения.

ЦФ – комбинированная терапия высокой дозой перорального преднизолона и пульс-терапией ЦФ рекомендуется при тяжелой форме СКВ с поражением органов, включая ВН, нейропсихический люпус и тяжелый системный васкулит.

Индукция ремиссии при ВН (ACR 2012) включает:

- низкие дозы: 500 мг внутривенно, каждые 2 недели, всего 6 инфузий, в комбинации с ГКС, с последующей поддерживающей терапией ММФ или АЗА
- высокие дозы: 0,5 – 1 г/м², в/в ежемесячно, всего 6 инфузий, в комбинации с ГКС

Подробное описание режимов терапии:

- традиционная схема по протоколу NIH - в/в капельная инфузия ЦФ в дозе 0,5-1,0 г/м² поверхности тела (максимум 1 г), в течение 1 часа, 1 раз в месяц в течение 6 месяцев; затем 1 раз в 3 месяца, и в целом до 2 лет терапии. А также высокая доза перорального преднизолона, 40-60 мг/сутки. Преднизолон постепенно отменяется или снижается до минимальной дозы 5-7,5 мг/сутки в течение 6 месяцев.
- существуют рекомендации использовать вышеописанный режим лечения для индукции ремиссии в течение первых 6 месяцев, с последующим переходом на поддерживающую терапию АЗА, 2-2,5 мг/кг/сутки, до 2 лет терапии.
- альтернативный режим терапии – в/в пульс-терапия с ГКС, по 3 дня подряд, каждый месяц, с ежедневным приемом ЦФ, 2 мг/кг/сут или АЗА с начала терапии или комбинация отдельно этих двух препаратов с пероральным преднизолоном. Последний вариант наиболее потенциальный и наиболее токсичный.

Основные побочные действия ЦФ – тяжелые инфекции, алоpecia, злокачественные новообразования (лимфома и карцинома мочевого пузыря), бесплодие.

В/в инфузия 2-меркаптоэтансульфоната натрия, адекватная гидратация после пульс-терапии и частое опорожнение мочевого пузыря могут снизить риск повреждения мочевого пузыря, которое случается при применении ЦФ. Кроме того, применение гонадотропин-рилизинг гормона может предупредить развитие овариальной недостаточности при лечении ЦФ (частота развития которой составляет 39% по данным исследований [21]).

ММФ/МК (уровень доказательности Д) – для индукции ремиссии при ВН: 1 г внутрь, каждые 12 часов с ГКС; или 2-3 г в течение 6 месяцев с ГКС. Поддерживающая доза: 0,5 – 3 г/сутки или 1 г внутрь каждые 12 часов или 1-2 г в сутки. Назначается с в/в пульс-терапией ГКС в течение 3 дней, затем преднизолон внутрь, 0,5-1 мг/кг/сутки, не превышать 10 мг/сутки; через несколько недель преднизолон можно снижать до минимальной эффективной дозы.

Основные побочные действия ММФ включают тошноту, абдоминальные боли, умеренная и средней выраженности диарея, подавлении функции костного мозга или инфекции.

Таргетная иммунотерапия. Генно-инженерная биологическая терапия [6,13,24]

Белимумаб (уровень доказательности А) – (анти-BLyS терапия) полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1 λ , которое специфически связывается с растворимым В-лимфоцит-стимулирующим фактором BLyS человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в том числе аутореактивных клонов, и снижает дифференцировку В-лейкоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин.

Белимумаб – это единственный биологический препарат, одобренный для применения при СКВ. Стандартная схема лечения - по 10 мг/кг в 0-й, 14-й и 28-й дни в первый месяц и в дальнейшем 1 раз в 4 недели (см. Приложение 7).

Показания для назначения ГИБТ [5,18,20,25]

Критериями для отбора и начала ГИБТ белимумабом у взрослых больных с высокой активностью СКВ, несмотря на проводимую стандартную терапию, для снижения активности заболевания, является наличие одного из показателей [25]:

- активность по шкале SELENA–SLEDAI ≥ 10 баллов;
- наличие аутоантител (титр анти-дс ДНК ≥ 30 МЕ/мл);
- низкий уровень С3, С4 компонентов комплемента.

Противопоказания для проведения ГИБТ:

- гиперчувствительность к белимумабу или какому-либо компоненту препарата;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- наличие активных инфекций (уровень доказательности 2b, степень рекомендаций В).

Не рекомендуется ГИБТ у пациентов:

- с выраженной степенью ВН из-за отсутствия достаточных данных с результатами применения белимумаба;
- с поражением ЦНС волчаночной этиологии в активной фазе из-за отсутствия достаточных данных с результатами применения белимумаба;
- с ВИЧ;
- страдающих гепатитом В или С, а также у пациентов, перенесших гепатит В или С ранее;

- с гипогаммаглобулинемией (IgG < 400 мг/дл) и дефицитом IgA (IgA < 10 мг/дл);
- перенесших трансплантацию или пересадку стволовых клеток, костного мозга или почек;
- получающих лечение по поводу хронической инфекции;
- с рецидивирующими инфекциями в анамнезе, с сепсисом или с высоким риском развития инфекций, в том числе, имеющим недавний контакт с пациентом с туберкулезом;
- с лимфопролиферативными заболеваниями в анамнезе;
- с тяжелой цитопенией;
- с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (NYHA);
- с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы в анамнезе;
- при беременности и кормлении грудью

Принципы проведения ГИБТ белимумабом:

- ГИБТ белимумабом проводится в рамках стационарной и стационарозамещающей медицинской помощи
- ГИБТ осуществляется в кабинете ГИБТ (Приказ МЗ РК №132 от 14.03.2011 [26]).
- Кабинет ГИБТ создается в составе ревматологического отделения многопрофильного стационара (или ревматологических стационарных коек в составе терапевтического отделения), оказывающего специализированную или высокоспециализированную стационарную помощь населению (республики, области, города, района), а также на базе любого другого лечебно-профилактического учреждения, оказывающего специализированную или высокоспециализированную стационарную и стационарозамещающую помощь и имеющего в своем штате ревматолога
- В организации проведения ГИБТ координирующим звеном является отборочная комиссия (далее – Комиссия), в задачи которой входят:
 - принятие решения о начале ГИБТ у больных с СКВ и отбор больных в соответствии с критериями, установленными настоящим документом
 - принятие решения о продолжении ГИБТ через 6 месяцев терапии после оценки эффективности лечения биологическим препаратом
- Назначение ГИБТ строится на принципах доступности медицинских услуг, информированности и прозрачности действий, связанных с жизнью и здоровьем пациентов, включающих:
 - информирование пациента о ГИБТ, осложнениях и рисках, связанных с данным видом лечения, ознакомление с памяткой пациента по форме согласно Приложению 8;
 - выдача по требованию пациента выписки из медицинской карты с результатами исследований и лечения
- Больные, должны быть обязательно информированы о необходимости раннего распознавания симптомов инфекционных осложнений, и при появлении соответствующих признаков (озноб, лихорадка, симптомы инфекции мочеполовых путей, верхних дыхательных путей, гепатита, герпеса, неврологические нарушения)

немедленно обращаться к врачу. Инструкция по медицинскому применению всегда должна находиться у пациента при назначении белимумаба.

- Обеспечить преемственность при назначении ГИБТ путем:
 - ведения базы данных больных СКВ, отобранных для проведения ГИБТ;
 - выдачи пациенту, получающему ГИБТ, выписного эпикриза в поликлинику по месту прикрепления;
 - информирования ПМСП обо всех случаях отказа/отмены ГИБТ.
- Контроль эффективности ГИБТ проводится ревматологом каждые 1-3 месяца лечения. При достижении цели терапии мониторинг можно проводить реже - каждые 6-12 месяцев.
- Больные, находящиеся на ГИБТ, должны находиться на диспансерном наблюдении по месту жительства.
- Больные, систематически нарушающие режим ГИБТ и профилактические рекомендации лечащего врача, отстраняются от получения гарантированного объема стационарозамещающей медицинской помощи решением Комиссии.

Критерии эффективности ГИБТ белимумабом [8,13,20,25]:

- уменьшение чувства усталости;
- снижение индексов активности СКВ: SELENA-SLEDAI ≥ 4 балла, BILAG на 10 баллов, снижение уровня анти-дсДНК.

Ведение пациентов с конечной стадией ВН [1,3,6,16]

Пациенты с ВН являются перспективными кандидатами для трансплантации почки, проведение которой рекомендуется при отсутствии клинической (в идеальном случае – и серологической) активности СКВ, лучше – от живого донора. Наличие средних/высоких титров аФЛ ведет к повышению риска тромбозов, необходимо периперационное применение антикоагулянтов; развитие ВН после трансплантации трудно поддается лечению, хотя очень редко является причиной отторжения трансплантата.

Принципы терапии АФС [1,3,6]:

- при отсутствии клинических признаков АФС, но с высоким уровнем аФЛ:
 - без факторов риска: низкие дозы АСК в сочетании или без гидроксихлорохина;
 - с факторами риска: варфарин (МНО <2) и гидроксихлорохин.
- при наличии предшествовавшего венозного тромбоза: варфарин (МНО 2,0-3,0) в сочетании или без гидроксихлорохина;
- при наличии предшествовавшего артериального тромбоза: варфарин (МНО >3) и гидроксихлорохин в сочетании или без АСК в низких дозах (в зависимости от риска рецидивирования тромбозов или кровотечений);
- при рецидивирующих тромбозах: варфарин (МНО >3), гидроксихлорохин и низкие дозы АСК;
- при остром тромбозе: прямые антикоагулянты (гепарин натрия или препараты НМГ);

- при «катастрофическом» АФС: плазмаферез в сочетании с максимально интенсивной антикоагулянтной терапией, с СЗП и (при отсутствии противопоказаний) проведением ПТ с ГКС и ЦФ, введение иммуноглобулина.

Особенности стандартной базисной терапии у беременных женщин с СКВ [1,3,6]

ГКС в средней дозе 8-10 мг/сут относительно безопасны. Высокие дозы ГКС ведут к повышению риска развития преэклампсии, гипертензии, гестационного диабета, инфекции и преждевременного вскрытия плодного пузыря. Грудное вскармливание разрешается при умеренных дозах ГКС короткого действия. При дозах более 40 мг обсуждается возможность грудного вскармливания в пределах 4 часов после приема препарата.

Антиостеопоротическая терапия. Для беременных женщин, получающих ГКС или гепарин, следует назначать кальций (1500 мг/сут) и витамин D (800 МЕ/сут). Бисфосфонаты беременным не назначают, и зачатие должно быть отложено на 6 месяцев после прекращения приема препарата.

НПВП: неселективные ингибиторы ЦОГ не тератогенны и могут приниматься в I и II триместрах беременности. Селективные ЦОГ-2 отменяются при беременности. После 20-й недели гестации все НПВП (исключая АСК в дозе < 100 мг/сут) могут вызывать сужение артериального протока и ухудшать функцию почек у плода. Все НПВП (кроме АСК в низких дозах) следует отменить на 32 неделе беременности. Предлагается прекращение лечения за неделю до планируемого родоразрешения с применением эпидуральной анестезии. Кормление грудью непосредственно перед приемом препарата может помочь снизить передачу НПВП младенцу.

Гидроксихлорохин – препарат выбора у фертильных женщин при необходимости терапии (не сопровождается неблагоприятным воздействием на мать и плод). Препарат совместим с кормлением грудью.

Цитотоксические препараты (ЦФ, ММФ, метотрексат) должны отменяться за 6 месяцев до планируемой беременности. Грудное вскармливание при терапии цитостатиками не рекомендуется.

Внутривенный иммуноглобулин может применяться при беременности и грудном вскармливании.

ВН и беременность:

- беременность может планироваться при неактивной СКВ и соотношении протеин/креатинин в моче < 50 мг/моль в течение предшествующих 6 месяцев и показателе клубочковой фильтрации > 50 мл/мин;
- ММФ, ЦФ должны быть отменены минимум за 3 месяца, ГИБТ – за 4 месяца до планируемой беременности;
- ведение беременности у пациентки с ВН мультидисциплинарной командой с проведением оценки состояния каждые 4 недели (*уровень рекомендации С*);
- стабильные беременные пациентки продолжают прием разрешенных для беременных препаратов: гидроксихлорохин (*уровень рекомендации В*), АЗА (*уровень рекомендации С*), преднизолон (*уровень рекомендации С*);

- АД контролируется без приема ИАПФ (тератогенный эффект), с заменой их на лабеталол или нифедипин как только наступит беременность;
- АСК назначается для профилактики преэклампсии (*уровень рекомендации С*); пациенткам с АФС назначаются препараты НМГ ± АСК для профилактики неблагоприятных исходов беременности;
- отмена варфарина при наступлении беременности;
- при нефротическом уровне протеинурии необходимо проведение антикоагулянтной терапии;
- пациентки, с перенесенным в анамнезе ВН без признаков активности, не требуют лечения во время беременности;
- пациенткам с минимальной активностью показано применение гидроксихлорохина;
- необходим контроль уровня компонентов комплемента (С3, С4). В норме во время беременности они повышаются; мониторинг обострения ВН у беременных осложняется трудностями дифференциальной диагностики с преэклампсией;
- после родов необходимо тщательное наблюдение для предупреждения развития почечной недостаточности/обострения, в том числе с применением, кроме прочей терапии, иммуноглобулина в/в, плазмафереза.

Принципы терапии беременных женщин СКВ с вторичным АФС

При наличии тромбозов и/или акушерской патологии в анамнезе:

- Низкие дозы АСК и гепарин натрий (5000-7000 ЕД каждые 12 ч) в течение I триместра; 5000—10 000 ЕД каждые 12 ч во II и III триместрах до момента родов. Возобновить лечение гепарином через 12 ч после родов в течение 6 недели
- НМГ (эноксапарин натрий 40 мг/день или дальтепарин натрий 5000 ЕД/день).

При сохраняющемся риске преждевременных родов следует заменить НМГ на гепарин натрий.

При изолированном повышении аФЛ (без других критериев АФС) – низкие дозы АСК или НМГ.

При неэффективности стандартной терапии в период следующей беременности: внутривенно иммуноглобулин (0,4 г/кг в течение 5 дней каждый месяц беременности).

14.2.1. Медикаментозное лечение на амбулаторном уровне [1,3,6]:

Основные лекарственные средства (100% вероятность применения):

- МП 4 мг, табл;
- МП 16 мг, табл;
- МП 500 мг, флак;
- Преднизолон 5 мг, табл;
- Преднизолон 30 мг, амп;
- Гидроксихлорохин 200 мг, табл.

Дополнительные лекарственные средства (менее 100% применения):

- ММФ/МК 250 мг, 500 мг, капс;

- ММФ 180мг, 360 мг, 500 мг, табл;
- Метотрексат 2,5 мг, табл;
- Циклоспорин капс 25, 50, 100 мг;
- Антиагреганты;
- Гипотензивные;
- Антибиотики;
- Противогрибковые;
- Гепатопротекторы;
- Гастропротекторы;
- Антиостеопоротические;
- Препараты железа;
- Фолиевая кислота;
- Статины;
- Диуретики.

14.2.2 Медикаментозное лечение на стационарном и стационарозамещающем уровне [1,3,6]:

Основные лекарственные средства (100% вероятность применения):

- МП 4 мг, табл;
- МП 16 мг, табл;
- МП 500 мг, флак;
- Преднизолон 5 мг, табл;
- Преднизолон 30 мг, амп;
- Гидроксихлорохин табл по 200 мг.

Дополнительные лекарственные средства (менее 100% применения):

- Белимумаб флак 120 мг, 400 мг;
- ЦФ, флак 200 мг;
- ММФ/МК 250 мг, 500 мг, капс;
- ММФ 180мг, 360 мг, 500 мг, табл;
- Метотрексат 2,5 мг, табл;
- Циклоспорин капс 25, 50, 100 мг;
- Антиагреганты;
- Гипотензивные;
- Антибиотики;
- Противогрибковые;
- Гепатопротекторы;
- Гастропротекторы;
- Антиостеопоротические;
- Препараты железа;
- Фолиевая кислота;
- Статины;
- Диуретики;
- Нейропротекторы;
- СЗП;
- Декстраны.

14.2.3 Медикаментозное лечение на этапе скорой неотложной помощи – предусмотрено соответствующим протоколом по оказанию скорой неотложной помощи.

14.3. Другие виды лечения

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

Плазмаферез (ПФ) показан в рефрактерных случаях СКВ, когда нет эффекта от пульс-терапии с ГКС и ЦФ: у наиболее тяжелых больных с быстро нарастающим нарушением функций жизненно-важных органов: пневмонит, поражение ЦНС, быстро прогрессирующий люпус-нефрит с почечной недостаточностью, в сочетании с активной терапией ЦФ и ГКС.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: нет.

14.4. Хирургическое вмешательство [1,3,6]

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: нет.

14.4.2 хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: эндопротезирование суставов – при тяжелом поражении опорно-двигательного аппарата (асептическом некрозе головки бедренной кости).

14.5. Профилактические мероприятия [1,3,6]

Первичная профилактика СКВ отсутствует.

Вторичная профилактика проводится с целью предупреждения обострений и развития побочных эффектов лекарственной терапии.

Принципы профилактики:

- ранее начало лечения СКВ, что предотвращает повреждение органов и является фактором стабильной ремиссии;
- своевременная диагностика ВН (путем биопсии почек) и начало иммуносупрессивной терапии, что снижает частоту ренальных обострений;
- необходимо установить четкий баланс между терапевтической и токсической дозой препаратов. Рекомендуется снижение дозы ГКС вплоть до полной отмены.

14.6. Дальнейшее ведение [1,3,6,27]

Все больные подлежат диспансерному наблюдению:

- своевременно распознавать обострения заболевания и осложнения лекарственной терапии путем мониторинга клинико-лабораторной активности СКВ и профилактики побочного действия терапии при помощи оценки:
 - активности СКВ: **Индекс SELENA /SLEDAI** при каждом визите пациента
 - степени повреждения органов: **Индекс Повреждения SLICC/ACR:** 1 раз/год
 - наличия сопутствующей патологии
 - безопасности принимаемых препаратов

- посещение ревматолога 2 раза в 3 месяца (не реже): каждые 3 месяца – ОАК, ОАМ, БАК; ежегодно: исследование липидного профиля, денситометрия, офтальмологическое обследование, определение титров аФЛ (при наличии вторичного АФС и планирования беременности), рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки бедренной кости);
- при назначении высоких доз ГКС и цитостатиков в индукционную фазу необходимо контролировать ОАК, ОАМ, БАК 2 раза в месяц (не реже). При достижении эффекта и назначении поддерживающей терапии – 1 раз в 2 месяца (не реже). При достижении ремиссии - 1 раз в год;
- необходимость госпитализации пациента с СКВ определяет ревматолог или врач скорой помощи; продолжительность и частота повторных госпитализаций зависит от течения, активности и тяжести СКВ; повторные госпитализации обоснованы при активном ВН; при полиорганном поражении; при наличии большого числа диагностических критериев СКВ по АСР; при неудаче проведенной агрессивной терапии, когда не достигнут контроль активности процесса; при развитии осложнений, связанных с СКВ и с токсичностью препаратов
- проведение оценки прогноза СКВ. Прогностически неблагоприятный критерий – частые госпитализации в начале заболевания, сопутствующие инфекции, молодой возраст. ВН является маркером агрессивного течения СКВ. Пациентам с очень высокой активностью СКВ в начале заболевания требуется тщательный мониторинг и интенсивное лечение.

Ведение беременных женщин с СКВ [1,3,6,27]

Наступление и вынашивание беременности у больных СКВ можно разрешить при клинической ремиссии или минимальной клинико-иммунологической активности болезни, сохраняющейся не менее 6 месяцев до зачатия, и при отсутствии симптомов функциональной недостаточности любого органа или системы. Беременная с СКВ должна быть госпитализирована в плановом порядке в сроке до 12 недель для уточнения диагноза, решения вопроса о возможности продолжения беременности, составления индивидуального плана ведения и подбора терапии; в 28 недель для оценки состояния женщины и плода; в 36-37 недель для подготовки к родоразрешению. При обострении СКВ и/или развитии гестационных осложнений показана экстренная госпитализация для углубленного обследования и коррекции терапии. Вопрос о прерывании беременности и способе родоразрешения решается индивидуально. Одним из наиболее тяжелых гестационных осложнений у пациенток с СКВ является гестоз (дифференцировать с активным ВН).

Показаниями для оперативных родов могут быть:

- Неконтролируемая активность СКВ с поражением внутренних органов, сопутствующий АФС;
- Нарушение функции тазобедренных суставов (у пациенток с активным кокситом и асептическими некрозами тазобедренных суставов);
- Гестационные и неонатальные осложнения (в том числе неонатальная волчанка плода).

К **группе повышенного риска** осложненного течения СКВ и неблагоприятных исходов беременности относятся следующие больные:

- с активным СКВ при зачатии и в течение беременности;
- с СКВ, впервые развившейся на фоне беременности;
- с поражением почек в анамнезе или при зачатии;
- с интерстициальным поражением легких;
- с легочной гипертензией;
- с поражением сердца;
- с артериальной гипертензией;
- с сопутствующим АФС;
- с сопутствующим синдромом Шегрена;
- умеренно/высоко позитивные по аФЛ, SSA/Ro-/SSB/La-антителам, анти-ДНК;
- с гипокомплементемией и тромбоцитопенией;
- получающие высокие дозы ГКС;
- имеющие в анамнезе повторные потери беременности.

Ведение беременных женщин с СКВ с вторичным АФС

- Необходимо исследование тромбоцитов: каждую неделю в течение первых 3 недель от начала лечения гепарином, затем 1 раз в месяц;
- Обучение пациентов на самостоятельное выявление признаков тромбоза;
- Измерение веса, АД, белка в моче для ранней диагностики преэклампсии и HELLP-синдрома;
- УЗИ (каждые 4-6 нед., начиная с 18-20-й нед.) для оценки роста плода;
- ЧСС у плода начиная с 32-34-й недели гестации;
- В послеродовом периоде (в случае неосложнённых родов) обязательны ОАК, ОАМ, а также иммунологический анализ крови (анти-ДНК, АНФ, комплемент);
- Определение уровня суточной протеинурии и клубочковой фильтрации показано больным с поражением почек.

Показания для прерывания беременности при СКВ:

- Неконтролируемая активность заболевания с поражением внутренних органов и/или развитием их недостаточности, требующая проведения терапии высокими дозами ГКС и цитостатиками в течение 6 месяцев, предшествующих зачатию;
- Активный ВН при зачатии или в предшествующие 6 месяцев с протеинурией более 3 г/сут и хронической почечной недостаточностью (креатинин крови более 130 ммоль/л, СКФ менее 50 мл/мин);
- Выраженная легочная гипертензия (>50 мм рт.ст.);
- Рестриктивное поражение легких со снижением их форсированной жизненной емкости;
- Выраженная сердечная недостаточность;
- Инсульт в предшествующие 6 месяцев;

- Ранее перенесенная тяжелая преэклампсия или HELLP-синдром на фоне терапии АСК или гепарином.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе [1,3,6,25].

Пациент считается ответившим на терапию, если у него в динамике наблюдаются следующие изменения:

- снижение Индекса активности SELENA-SLEDAI ≥ 4 баллов от исходного уровня;
- отсутствие новое повреждение органа, соответствующее классу А по BILAG, или отсутствие появления новых двух и более признаков повреждении органа класса В по BILAG по сравнению с исходным уровнем;
- отсутствие ухудшения по шкале Глобальной Оценки состояния пациента врачом (допустимо увеличение не более чем на 0,3 пункта от исходного уровня);

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Тогизбаев Г.А. – ректор АГИУВ, доктор медицинских наук, главный внештатный ревматолог МЗ РК;

Омарбекова Ж.Е. – к.м.н., заведующая кафедрой ревматологии АГИУВ;

Кушекбаева А.Е. – к.м.н., доцент кафедры терапевтических дисциплин РГП «Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия»;

Аубакирова Б.А. – главный внештатный ревматолог УЗ г.Астана;

Сарсембайулы М.С. – зав.отделением ревматологии КГП на ПХВ «Городская больница №3», главный внештатный ревматолог УЗ Восточно-Казахстанской области;

Нургалиева С.М. – зав.терапевтическим отделением №4 ГКП на ПХВ «Областная клиническая больница г.Уральска», главный внештатный ревматолог УЗ Западно-Казахстанской области;

Куанышбаева З.Т. – врач-ревматолог КГП на ПХВ «Городская поликлиника №5», главный внештатный ревматолог УЗ Павлодарской области.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Сейсенбаев А.Ш., доктор медицинских наук, профессор, заведующий модулем ревматологии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

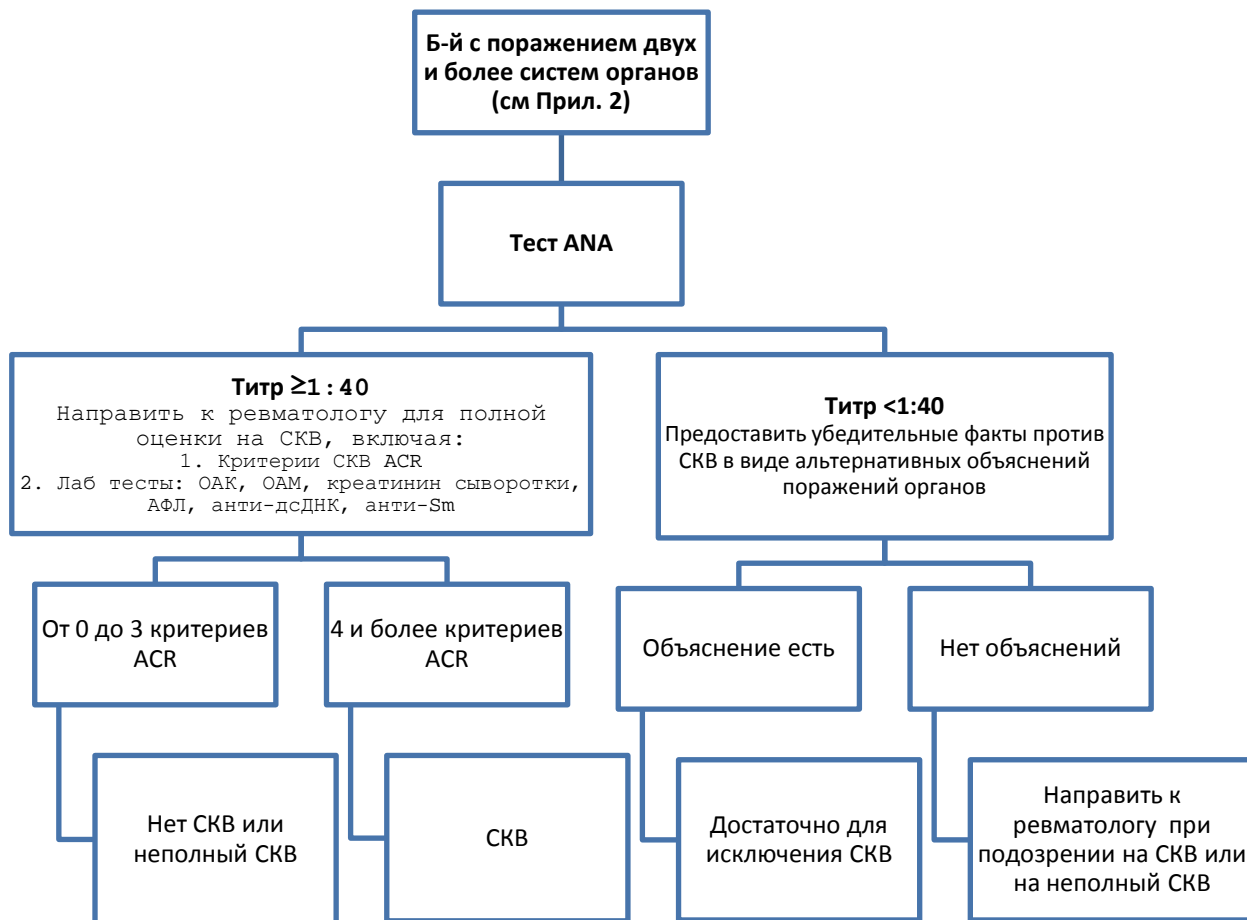
19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

1. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American college of rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines. *Arthritis & Rheumatism*, Vol 42, No 9 September 1999
2. ВОЗ. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>
3. Ревматология: национальное руководство/ под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2010 г. – стр 147.
4. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. M. Mosca, S. Bombardieri. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;24(6 Suppl 43):S-99-104.
5. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann.Rheum.Dis*, 2010; 69:964–75.
6. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. G. Bertsias, J.P.A. Ioannidis, J. Boletis et. al. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2008; 67: 195-205
7. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. C J Edwards, T Y Lian, H Badsha, C L Teh, N Arden and H H Chng. *Lupus* 2003 12: 672
8. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. Andrea Doria et al. Division of Rheumatology, University of Padova, Padua, Italy. *Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 770–777
9. ANA screening: an old test with new recommendations. Pier L. M., Peter H Schur.. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1420–1422. doi:10.1136/ard.2009.127100
10. Evidence-Based Guidelines for the Use of Immunologic Tests: Antinuclear Antibody testing. Daniel h. Solomon, Arthur j. Kavanaugh et al. and the American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. Vol. 47, No. 4, August 15, 2002, pp 434–444
11. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. William Egner, *J Clin Pathol* 2000; 53:424–432
12. Системные ревматические заболевания: Классификация и методы определения АНА. Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний. http://autoimmun.ru/index.php?link=sctd&id_2=42&li=y
13. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. Wen Xiong, Robert G. Lahita. *Nature reviews Rheumatology*. 10, 2014, P. 97-107
14. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. James M et al., *American Family physicians*, Volume 68, Number11, December 1, 2003. P. 2179 – 2186
15. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan) E Nasonov et al. *Lupus* (2014) 23, 213–219
16. Bevra H. et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research*, Vol. 64, No. 6, June 2012, pp 797–808

17. Ronald F van Vollenhoven. Et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 00:1-10 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
18. Е.А. Асеева и др. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва. Научная библиотека КиберЛенинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/genno-inzhenernye-biologicheskie-preparaty-v-terapii-sistemnoy-krasnoy-volchanki#ixzz30vAVGbNp>
19. Л.В. Химион. Стратегия лечения волчаночного нефрита: обзор современных рекомендаций., г. Киев. Рациональная фармакотерапия № 3 (28) 2013
20. SER Consensus Statement on the Use of Biologic Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. Jaime Calvo et al. *Reumatol Clin.* 2013;9(5):281–296
21. Indian guidelines on the management of SLE. A Kumar, *J Indian Rheumatol Assoc* 2002 : 10 : 80 – 96
22. Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология* 2013; 51(2): 186–200
23. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2014 Issue, Version 1 Release Date: April 1, 2014. <https://my.nof.org/bone-soruce/education/clinicians-guide-to-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis>
24. Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus. American College of Rheumatology. Hotline March 15, 2011. https://www.rheumatology.org/publications/hotline/2011_03_15_belimumab.asp
25. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Sandra V Navarra et al. *www.thelancet.com* Vol 377 February 26, 2011
26. Об утверждении Положения об организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 марта 2011 года № 132. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 5 апреля 2011 года № 6869
27. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. M Mosca et al. *Ann Rheum Dis.* 2010 July ; 69(7): 1269–1274

Алгоритм диагностики СКВ [1]



Клинические проявления СКВ [25]

Пораженный орган или система	Доля пациентов, %	Признаки и симптомы
Конституциональные	50 – 100	Утомляемость, лихорадка (в отсутствии инфекции), потеря веса
Кожа и слизистые	73	«Бабочка на лице», фоточувствительная сыпь, поражение слизистых, алопеция, феномен Рейно, пурпура, уртикарная сыпь, васкулит
Костно-суставная	62-67	Артрит, артралгия, миозит
Почки	16-38	Гематурия, протеинурия, цилиндрурия, нефротический синдром
Кровотворная	36	Анемия, тромбоцитопения, лейкопения
Ретикуло-эндотелиальная	7-23	Лимфоаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия
Нейропсихическая	12-21	Психоз, судороги, органический мозговой синдром, поперечный миелит, черепно-мозговые нейропатии, периферические нейропатии
Желудочно-кишечная	18	Тошнота, рвота, боль в животе
Сердце	15	Перикардит, эндокардит, миокардит
Легкие	2-12	Плеврит, легочная гипертензия, пневмонит

Диагностические критерии ACR для СКВ, 1997 г. [1]

ПРИЗНАК	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Сыпь на скулах	Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся, на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне
Дискоидная сыпь	Эритематозные возвышающиеся бляшки с прилегающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
Фотосенсибилизация	Кожная сыпь, возникающая в результате необычной реакции на солнечный свет
Язвы в ротовой полости	Изъязвление полости рта или носоглотки; обычно безболезненное
Неэрозивный артрит	Поражение 2 или более периферических суставов, проявляющийся болезненностью, отёком и выпотом
Плеврит или перикардит	Плеврит (плевральные боли, или шум трения плевры, или наличие плеврального выпота), или Перикардит (подтверждённый с помощью эхокардиографии или выслушиванием шума трения перикарда)
Поражение почек	Персистирующая протеинурия $>0,5$ г/сут, или Цилиндрuria (эритроцитарная, гемоглобиновая, зернистая или смешанная)
Поражение ЦНС	Судороги или психоз (в отсутствие являющихся причиной, приёма ЛС или метаболических нарушений)
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, или Лейкопения $<4,0 \times 10^9$ /л (в ≥ 2 анализах), или Лимфоцитопения $< 1,5 \times 10^9$ /л (в ≥ 2 анализах), или Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9$ /л (в отсутствие являющегося причиной, приёма ЛС)
Иммунологические нарушения	Анти-ДНК в повышенном титре, или наличие Анти-Sm, или наличие аФЛ на основании: 1). увеличение уровня IgG или IgM антител кардиолипину 2). положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов, или 3). ложноположительный тест на сифилис, в течение как минимум 6 мес
Положительный тест на АНА	Повышение титров АНА методом иммунофлуоресценции или эквивалентным методом, в любом промежутке времени, при отсутствии приёма ЛС, вызывающих волчаночноподобный синдром

Индекс активности СКВ SELENA /SLEDAI

БАЛЛ	ПРОЯВЛЕНИЯ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
8	Эпиприступ	Недавно возникший (в последние 10 дней), исключая метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая органические мозговые синдромы, зрительные нарушения, расстройство со стороны ЧМН, головная боль или нарушение мозгового кровообращения
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат и геморрагии сосудистой оболочки или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях
8	Расстройство со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невралгия ЧМН, включая вертиго, развившаяся вследствие волчанки
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее, исключая развившееся вследствие атеросклероза и гипертензии
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	Более 2-х болезненных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем КФК/альдолазы или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения, исключая камни, инфекционные и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление в количестве >0,5 г/сутки
4	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения, исключая 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 волчанки
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности волчанки
2	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие волчанки
2	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, ЭКГ подтверждение
2	Низкий комплемент	Снижение СН50, С3 или С4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня	>25% связывания по методу Farr или превышение нормальных

	антител к ДНК	значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	>38 ⁰ С, исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	<100 000 клеток/мм ³
1	Лейкопения	<3 000 клеток/мм ³ , исключая лекарственные причины
105	ВСЕГО	

Приложение 5

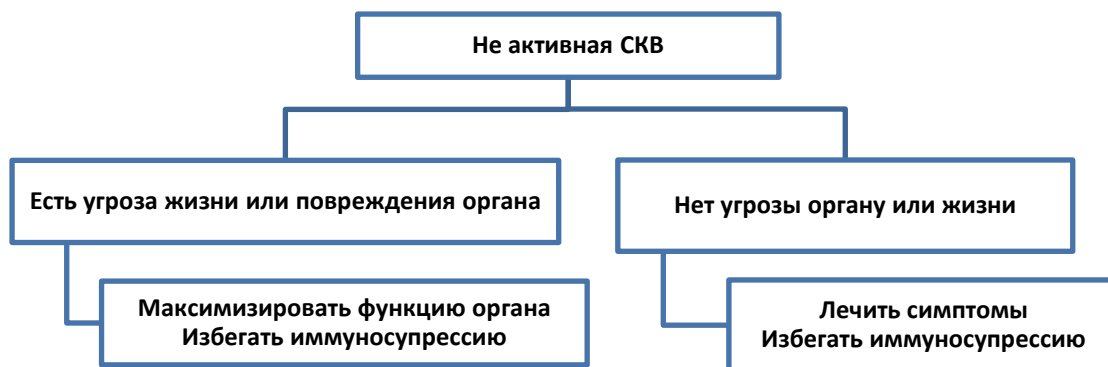
Индекс повреждения SLICC/ACR [4]

ПРИЗНАК		БАЛЛЫ
1. Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке		
Любая катаракта		1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва		1
2. Нервная система		
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счётом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы		1
Судорожные приступы, требующие лечения в течение > 6 мес		1
Инсульты когда-либо (если >1 события, то 2 балла)		1 или 2
Черепно-мозговая или периферическая нейропатия (исключая зрительную)		1
Поперечный миелит		1
3. Почки		
Клубочковая фильтрация <50 мл/мин		1
Протеинурия >3,6 г/сут, или		1
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)		3
4. Легкие		
Лёгочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)		1
Лёгочный фиброз (физикально и рентгенологически)		1
Сморщенное лёгкое (рентгенологически)		1
Плевральный фиброз (рентгенологически)		1
Инфаркт лёгкого (рентгенологически)		1
5. Сердечно-сосудистая система		
Стенокардия или шунтирование коронарных артерий		1
Инфаркт миокарда когда-либо (если >1 события, то 2 балла)		1 или 2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)		1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)		1
Перикардит в течение 6 месяцев (или перикардэктомия)		1
6. Периферические сосуды		
Перебегающая хромота в течение 6 месяцев		1
Небольшая «потеря ткани» (подушечка пальца)		1
Значительная «потеря ткани», когда-либо (потеря пальца или конечности) (если больше, чем в одном месте, то 2 балла)		1 или 2
Венозный тромбоз с отёком, изъязвлением или венозным стазом		1
7. Желудочно-кишечный тракт		
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезёнки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (если более чем в одном месте, то 2 балла)		1 или 2
Мезентериальная недостаточность		1

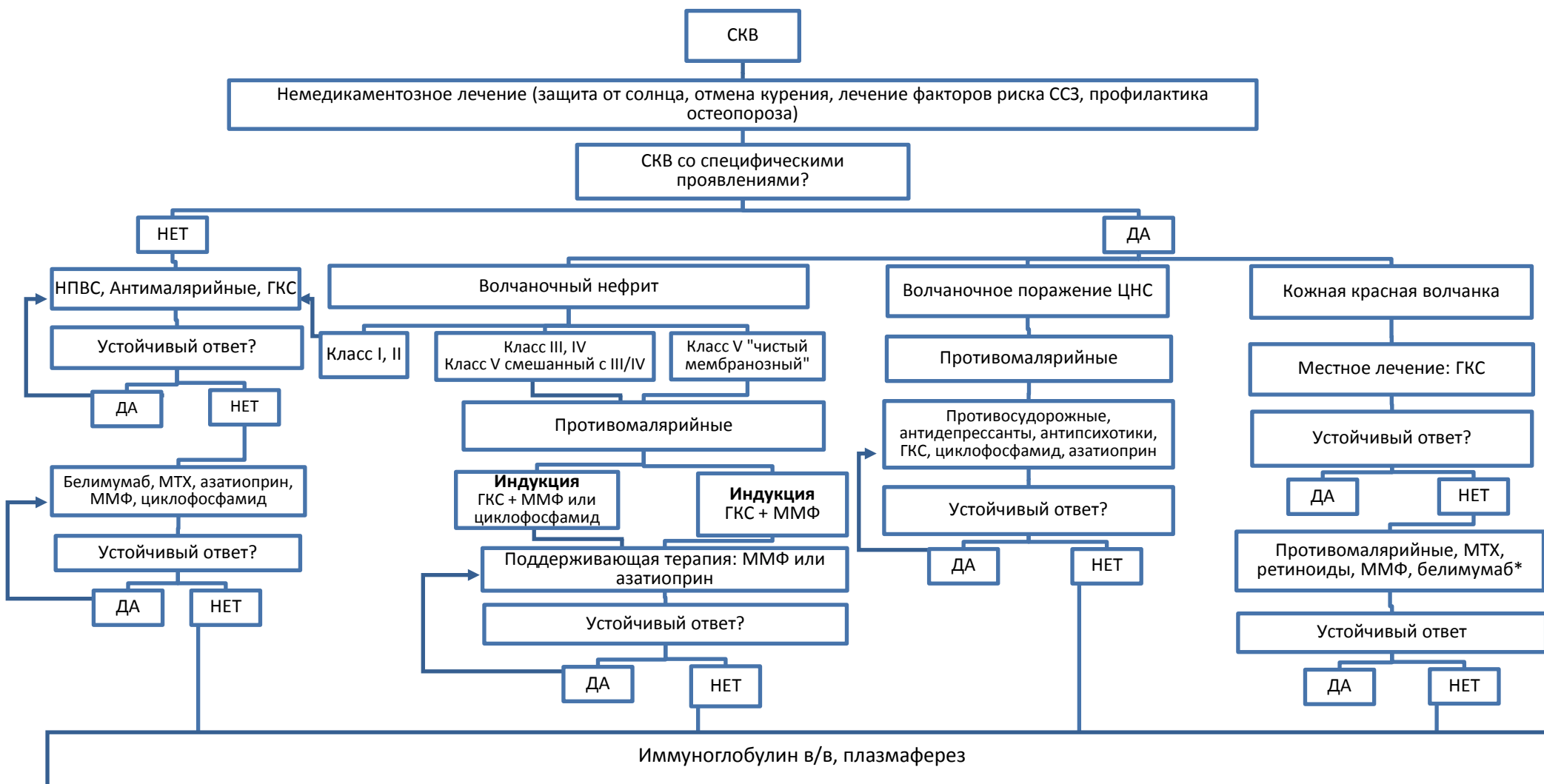
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
8. Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (если >1 события, то 2 балла)	1 или 2
Остеомиелит	1
9. Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвление кожи (исключая тромбоз) в течение > 6 мес	1
10. Поражение половой системы	1
11. Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
12. Малигнизация (исключая дисплазии) (если более чем в одном месте, то 2 балла)	1 или 2
Общий балл (сумма баллов отмеченных признаков)	_____

Приложение 6

Алгоритм ведения больных с неактивной СКВ [1]



Алгоритм лечения СКВ [24]



Примечание * - взрослым пациентам с высокой степенью активности СКВ и наличием аутоантител на фоне стандартной терапии (высокий титр анти-дс ДНК и низкий уровень комплимента)

СКВ – системная красная волчанка, МТХ – метотрексат, ММФ – микофенолата мофетил, в/в - внутривенно

Адаптировано из: Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. Wen Xiong, Robert G. Lahita [24]

Информированное добровольное согласие на биологическую терапию

Я, _____
 Ф.И.О. гражданина, одного из родителей, иного законного представителя
 « _____ » _____ г. рождения,
 проживающий по адресу:

даю информированное добровольное согласие на биологическую терапию
 препаратом _____ в

наименование медицинской организации
 Медицинским работником

 должность, Ф.И.О. медицинского работника

Я ознакомлен (а) с видом медицинского вмешательства.

В доступной для меня форме мне даны разъяснения

- о характере и целях биологической терапии (включая детали лабораторных и инструментальных методов исследования), необходимой для уменьшения активности заболевания СКВ
- о показаниях для меня данной терапии; о его последствиях и предполагаемых результатах оказания медицинской помощи, а также о возможных альтернативных вариантах медицинского вмешательства
- методике и схеме введения биологического лекарственного препарата _____, связанном с ним риске (противопоказания, побочные явления, особые указания)

Я получил (а) возможность задать любые вопросы касательно применяемого биологической терапии и лекарственного препарата.

Мне разъяснено, что при оформлении настоящего добровольного информированного согласия, а также перед осуществлением медицинского вмешательства – инфузии биологического лекарственного препарата _____ я

имею право отказаться.

Я понимаю, что в целях безопасности и улучшения состояния моего здоровья я должен (а) строго соблюдать рекомендации специалиста: дозы, кратность, длительность лечения.

Я предупрежден(а) об особенностях моего заболевания, течения и его прогнозе при отказе от терапии.

 Подпись

 Ф.И.О. гражданина, одного из родителей, иного законного представителя

 Подпись

 Ф.И.О. медицинского работника

« _____ » _____ г.
 Дата оформления информированного добровольного согласия