

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Состав рабочей группы по подготовке Национальных рекомендаций:

Проф., к. м. н. Мартусевич Н.А., проф., д. м. н. Сорока Н.Ф., проф., д. м. н. Тябут Т.Д., проф., д. м. н. Рудой А.С., проф., д. м. н. Кундер Е.В., проф., д. м. н. Руденко Э.В., проф., к. м. н. Нехайчик Т.А., доцент, д. м. н. Волкова М.В., доцент, к. м. н. Григорчук Е.П., доцент, к. м. н. Варонько И.А., доцент, к. м. н. Чиж К.А., доцент, к. м. н. Давидовская Е.И., доцент, к. м. н. Алешкевич А.И., доцент, к. м. н. Дегтярева О.В., доцент, к. м. н. Гавриленко Л.Н., к. м. н. Юдина О.А., доцент, к. м. н. Апанасович В.Г., доцент, к. м. н. Буглова А.Е., доцент, к. м. н. Качан Т.В., доцент, к. м. н. Малькевич Л.Н.

ЦЕЛЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Оптимизировать подходы к диагностике, лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями с учетом национальных особенностей системы здравоохранения Республики Беларусь и существующих нормативных актов, определяющих ее работу.

ЗАДАЧИ

Выработать единые подходы к терминологии, применяемым классификациям, классификационным/диагностическим критериям, формулировке диагноза.

Разработать оптимальные подходы к диагностике и лечению пациентов с ревматическими заболеваниями на основе существующих международных рекомендаций.

Оптимизировать взаимодействие врачей-ревматологов с врачами смежных специальностей с целью улучшения диагностического поиска, лечения и снижения риска неблагоприятных исходов.

Авторы выражают благодарность Ассоциации ревматологов России и академику Е.Л. Насонову, президенту Ассоциации ревматологов России, за предоставление возможности использовать Рекомендации ревматологов России при подготовке Национальных рекомендаций ревматологов Беларусь.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) – это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений вследствие повышенной продукции органонеспецифических аутоантител к различным ядерным антигенам клеток, что приводит к развитию иммунновоспалительного процесса в различных тканях и органах и постепенному развитию полиорганной недостаточности. Заболеваемость СКВ варьирует в широком диапазоне, составляя по данным разных авторов от 4 до 250 новых случаев на 100 000 населения в год. СКВ чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение составляет примерно 9:1), особенно в период между половым созреванием и менопаузой. Диагноз волчанки может быть установлен на любом этапе жизни, чаще в возрасте от 15 до 45 лет. На сегодняшний день она остается неизлечимым заболеванием. Однако симптомы СКВ могут контролироваться соответствующим лечением, что позволяет большинству людей с таким диагнозом вести активную жизнь. В настоящее время существуют успешные фармакологические подходы к лечению данной патологии. Вместе с тем, несмотря на очевидные успехи медицины, остаются определенные проблемы вокруг СКВ, главной из которых является своевременная диагностика. Эта болезнь многогранна в своих проявлениях и, манифестируя далеко не всегда типично, осложняет свою диагностику, подтверждая звание «великого имитатора болезней». Жизненный и социальный прогноз при СКВ во многом зависит от скорости и степени вовлечения в патологический процесс различных органов и систем.

Коды по МКБ-10

М32 Системная красная волчанка (исключена красная волчанка дискоидная).

М32.0 Лекарственная системная красная волчанка.

М32.1 Системная красная волчанка с поражением органов или систем.

М32.8 Другие формы системной красной волчанки.

М32.9 Системная красная волчанка неуточненная.

Системная красная волчанка (СКВ) – это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител, приводящей к многочисленным клиническим проявлениям с поражением любых органов и систем организма и непрогнозируемому волнообразному течению.

Рабочая классификация

Характер течения:

- острый;
- подострый;
- хронический.

Характер течения болезни определяют по темпу вовлечения в патологический процесс внутренних органов. Для **хронической** СКВ характерно преимущественное поражение кожи и суставов, возможно наличие клинически невыраженных изменений со стороны отдельных внутренних органов (миокардиодистрофия, серозиты и др.).

При **подострой** СКВ обязательно наличие в первые месяцы болезни одного или двух висцеритов по типу нефрита, кардита, пневмонита и др.

Острая СКВ характеризуется полиорганностью поражений в первые месяцы заболевания.

Оценка активности

Для оценки эффективности лечения и прогнозирования исходов СКВ применяют определение активности заболевания, которая устанавливается как потенциально обратимое поражение органов и систем, и лабораторные нарушения, отражающие выраженность воспаления

или активации системы иммунитета. Для определения активности используются несколько международно признанных индексов, таких как SLEDAI, ECLAM и др., в которых наличие тех или иных клинических проявлений и их выраженность оценивают в баллах с последующим подсчетом суммарного балла.

Степень активности:

- высокая – III;
- умеренная – II;
- минимальная – I.

Основные клинические проявления СКВ

Поражение кожи и слизистых оболочек – эритема лица в виде «бабочки», энантема, капиллярит, язвенный стоматит, диффузная алопеция, люпус-хейлит.

Поражение опорно-двигательного аппарата – кратковременный мигрирующий артрит мелких суставов кисти, преходящие сгибательные контрактуры, миозит.

Поражение легких – плеврит (чаще двусторонний), острый пневмонит, легочные (альвеолярные) геморрагии.

Поражение сердечно-сосудистой системы – перикардит, миокардит, эндокардит Лимбана – Сакса, артериальная гипертензия (у пациентов с гломерулонефритом), васкулит, атеросклероз.

Поражение ЖКТ – язвенный стоматит, фарингит, диспепсические нарушения, асцит, абдоминальный криз, перитонит, панкреатит, васкулит сосудов кишечника.

Поражение почек – волчаночный гломерулонефрит.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) – различные диффузные и очаговые формы поражения.

Кроветворная система – анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения.

Конституциональные нарушения (слабость, снижение массы тела, лихорадка) наблюдаются как в дебюте, так и на разных этапах заболевания, при обострении или присоединении сопутствующей патологии.

Поражение суставов – частый симптом СКВ, характеризующийся умеренной болью и воспалительными изменениями (преимущественно лучезапястных суставов, мелких суставов кисти и коленных), непродолжительной утренней скованностью и отсутствием эрозивных изменений на рентгенограммах.

Поражение кожи – второй по частоте после поражения суставов симптом СКВ; встречается в 70–80% случаях и может превалировать в дебюте болезни у 23–28% пациентов. Дерматологические проявления имеют важное диагностическое значение: фотосенсибилизация, «бабочка», дискоидные высыпания и язвенный стоматит относятся к критериям ACR, необходимым для установления достоверного диагноза СКВ.

Серозит – перикардит, по данным аутопсийных и эхокардиографических исследований, достигает 60–70%, однако клинически очевидное поражение перикарда встречается примерно у каждого 4-го пациента, сопровождаясь, как правило, и другими признаками активности волчаночного процесса.

Поражение легких – нередкое проявление СКВ, может быть связано с активностью заболевания, сопутствующей патологией и влиянием лекарств. Вовлечение плевры в патологический процесс встречается у 41–56% пациентов. Плевральная боль может оказаться предвестником обострения СКВ, появляясь за несколько недель до другой органной симптоматики и сопровождаться лихорадкой, одышкой и кашлем. Острый волчаночный пневмонит встречается у 1–9% пациентов с СКВ и по клинической картине практически не отличим от инфекционной пневмонии: лихорадка, кашель, одышка и гипоксемия, в некоторых случаях – кровохарканье.

Поражение почек (волчаночный гломерулонефрит – ВГН) является прогностически неблагоприятным проявлением СКВ. Клинически значимый ВГН наблюдается у 40–60% пациентов.

Частота проявлений со стороны **желудочно-кишечного тракта** (ЖКТ) значительно варьирует (от 1 до 30%), так как большинство исследователей связывают эти проявления не с СКВ, а с развитием осложнений. Наиболее часто (до 50% пациентов) встречаются анорексия, тошнота и рвота, как при обострениях, так и на фоне осложнений болезни (например, уремии) и приема лекарств. Ряд симптомов имеет очень важное значение: например, язвенный стоматит относится к диагностическим критериям заболевания и встречается главным образом в активной фазе СКВ, а васкулит кишечника ассоциируется с высокими показателями летальности.

Неврологическая симптоматика – серьезное проявление у пациентов с СКВ. Частота нейропсихиатрических нарушений варьирует от 37 до 95%. Поражение ЦНС встречается примерно в 10 раз чаще, чем периферической нервной системы, диффузные поражения – в 4 раза чаще по сравнению с очаговой неврологической симптоматикой.

Гематологические нарушения входят в число диагностических критериев СКВ, а также являются маркерами тяжести и прогностическими предикторами болезни. Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения встречаются у 7–13 и 16–27% пациентов соответственно и в большинстве случаев являются тяжелыми проявлениями. Лейкопения (в основном лимфопения) регистрируется при СКВ в 20–50% случаев.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – невоспалительная аутоиммунная патология, характеризующаяся сочетанием рецидивирующих тромбозов, патологией беременности и повышенными уровнями антител к фосфолипидам (аФЛ). При СКВ частота выявления положительных аФЛ составляет от 10 до 65%, вторичный АФС встречается примерно у каждого 3-го пациента. Многие клинические и лабораторные признаки АФС могут имитировать как активные, так и неактивные проявления СКВ.

Инструментальные методы исследования при СКВ:

- ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- рентгеновская компьютерная томография легких высокого разрешения;
- рентгенография пораженных суставов;
- УЗИ органов брюшной полости, почек;
- ЭхоКГ;
- ФГДС;
- нефробиопсия;
- ЭЭГ;
- ДРА;
- СМАТ;
- ВЭМ.

Консультации узких специалистов:

- невролог;
- нефролог;
- офтальмолог;
- дерматолог;
- кардиолог;
- акушер-гинеколог;
- гематолог;
- эндокринолог и др.

Лабораторные методы исследования у пациента с СКВ:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, АсТ, АлТ, билирубин, глюкоза, СРБ, калий, кальций, железо, холестерин);

- протеинограмма;
- липидограмма;
- коагулограмма;
- проба Кумбса;
- анализ мочи на суточную протеинурию (соотношение белок/креатинин мочи);
- расчет показателя СКФ;
- анализ мочи по Нечипоренко;
- ревматоидный фактор;
- СН50, С3, С4;
- иммунология крови (анти-дсДНК, АНА, аФЛ – антитела к кардиолипину IgG и/или IgM-изотипов; антитела к β 2-гликопротеину II IgG- и/или IgM-изотипов; волчаночный антикоагулянт; антитела к Sm-антигену, рибонуклеопротеину, гистонам, Ro/SS-A и La/SS-B антигенам);
- исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; a/HCV – однократно перед назначением цитостатических иммунодепрессантов);
- ВИЧ;
- RW.

Лабораторная оценка активности заболевания и степени повреждения:

- общий анализ крови и лейкоцитарная формула – для оценки степени тяжести и происхождения анемии (железодефицитная, гемолитическая с положительным тестом Кумбса, анемия хронического заболевания и т. д.), выявления лейкопении, нейтропении, лимфопении и тромбоцитопении;
- уточнить связь гематологических отклонений с особенностями проводимого лечения, в первую очередь иммуносупрессивными лекарственными средствами (циклофосфамид, азатиоприн, ММФ и др.);
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ) вместе с С-реактивным белком (СРБ) может помочь отличить обострение волчанки от инфекции, где в одном случае ожидается повышение СОЭ с нормальным СРБ, а в другом повышение СОЭ и СРБ. Клинически такое различие может быть более сложным, так как СРБ может быть повышен у пациентов с интеркуррентными инфекциями, серозитом или при эрозивном артите;
- для пациентов, получающих модифицирующие болезнь противоревматические лекарственные средства, обязательным является контроль за функциональным состоянием печени. Оно может нарушаться вторично вследствие приема нестероидных противовоспалительных средств или аутоиммунного заболевания печени;
- анализы мочи с определением эритроцитов, лейкоцитов, белка и клеточных цилиндро-клеточных сгустков являются полезными для определения активности воспалительного процесса в почках, а также выявления клинически скрытого заболевания почек;
- оценка суточной протеинурии (в том числе по формулам альбумин (протеин) мочи/креатинин мочи) является важным моментом в выявлении латентного волчаночного нефрита и его обострения, а также уточнении эффективности и безопасности проводимого патогенетического лечения;
- показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является важным в оценке функционального состояния почек, выявлении и определении стадии имеющейся хронической болезни почек. Расчет СКФ осуществляется по клиренсу креатинина (проба Реберга – Тареева) или по формулам (CKD-EPI, MDRD, с использованием цистатина С и т. д.);
- у пациентов со стойкими изменениями в анализах мочи и/или сниженной СКФ при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение биопсии почки. Морфологическая классификация волчаночного нефрита, а также оценка гистологических индексов активности и хронизации волчаночного нефрита приведены в Приложении 1.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Классификация волчаночного нефрита (ВН) (ISN/RPS 2003)

Класс I. Минимальный мезангиальный ВН.

Нормальные клубочки при СМ и наличие мезангиальных иммунных депозитов при ИФ и/или ЭМ.

Класс II. Мезангиальный пролиферативный ВН.

Только мезангиальная гиперклеточность любой степени и/или расширение мезангиального матрикса при СМ с преимущественно мезангиальными иммунными депозитами с отсутствием или очень мелкими изолированными субэпителиальными и/или субэндотелиальными депозитами при ИФ и/или ЭМ, не определяемые при СМ.

Класс III. Фокальный ВН (вовлечение <50% общего числа глюмерул).

Активный или неактивный фокальный, сегментарный и/или глобальный эндо- и/или экстракапиллярный глюмерулонефрит обычно с фокальными субэндотелиальными иммунными депозитами с или без фокального или диффузного мезангиального повреждения.

Класс III (A). Только активное повреждение: активный фокальный пролиферативный ВН:

- (A/C) активное и хроническое повреждение: активный и склеротический фокальный пролиферативный ВН;
- (C) хроническое неактивное с глюмеруллярными рубцами: неактивный склеротический фокальный ВН;
- указание доли глюмерул с активным и склеротическим повреждением;
- указание доли глюмерул с фибринOIDНЫМ некрозом и/или клеточными полуу-
ниями.

Класс IV. Диффузный сегментарный (IV-S) или глобальный (IV-G) ВН (вовлечение ≥50% от общего числа глюмерул как с сегментарным, так и с глобальным поражением).

Активный или неактивный диффузный сегментарный или глобальный эндо- и/или экстракапиллярный глюмерулонефрит с диффузными субэндотелиальными иммунными депозитами с или без мезангиального повреждения.

Этот класс разделен на диффузный сегментарный (IV-S), когда вовлеченные >50% глюмерул имеют сегментарные повреждения, и диффузный глобальный (IV-G), когда вовлеченные >50% глюмерул с глобальными изменениями.

- **Класс IV(A).** Активные изменения: диффузный сегментарный или глобальный пролиферативный ВН.
- **Класс IV(A/C).** Активные и хронические повреждения: диффузный сегментарный или глобальный пролиферативный и склеротический ВН.
- **Класс IV(C).** Неактивный с глюмеруллярными рубцами: диффузный сегментарный или глобальный склеротический ВН.
- Указание доли глюмерул с активным и склеротическим повреждением.
- Указание доли глюмерул с фибринOIDНЫМ некрозом и/или клеточными полуу-
ниями.

Класс V. Мембранный ВН.

Большое количество глобальных или сегментарных иммунных депозитов или их морфологических последствий при СМ и/или ИФ и/или ЭМ с или без мезангиального повреждения.

Может встречаться в комбинации с III или IV классом, что следует отмечать.

Класс VI. Терминальный склеротический ВН.

90% глюмерул полностью склерозированы без резидуальной активности.

Примечание: СМ – световая микроскопия, ИФ – иммунофлюоресценция, ЭМ – электронная микроскопия.

Индексы активности и хронизации

Индекс активности (0-24)

Эндокапиллярная гиперклеточность	(0-3+)
Лейкоцитарная инфильтрация	(0-3+)
Субэндотелиальные гиалиновые депозиты	(0-3+)
ФибринOIDНЫЙ некроз/кариорексис	(0-3+)x2
Клеточные полууния	(0-3+)x2
Интерстициальное воспаление	(0-3+)

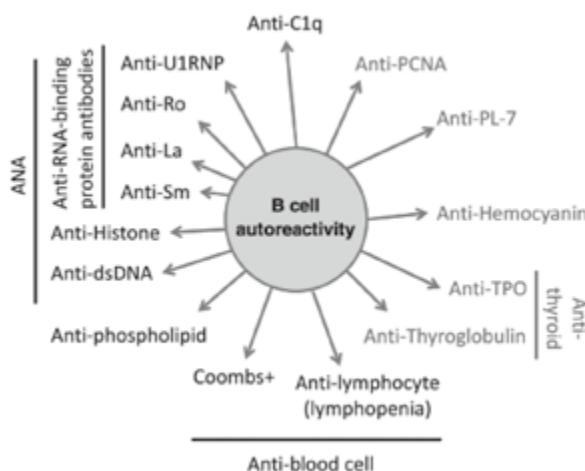
Индекс хронизации (0-12)

Гломерулярный склероз	(0-3+)
Фиброзные полууния	(0-3+)
Тубулярная атрофия	(0-3+)
Интерстициальный фиброз	(0-3+)

Иммунологические показатели

- **антинуклеарные антитела (АНА)** положительны у более 95% пациентов с волчанкой;
- **антитела к двухцепочечной ДНК (дЦДНК)** выявляются примерно у 60% пациентов и могут определяться с помощью иммунофлюоресцентного тестирования Crihadiia, ELISA или радиоиммунным методом. У многих (но не у всех) пациентов с СКВ антитела к дЦДНК могут коррелировать с активностью заболевания;
- минимальное повышение антител к дЦДНК должно насторожить врача в отношении возможного обострения и побудить к более тщательному наблюдению, особенно при сопутствующем падении уровней С3;
- другие виды аутоантител не годятся в качестве маркеров активности волчанки, однако могут указывать на особенности ее проявлений.

Анти-Ro антитела связаны с фотосенсибилизацией, подострой кожной волчанкой и неонатальным волчаночным синдромом.



Аутоантитела, выявляемые на раннем этапе развития СКВ. Характерные для СКВ антитела выделены черным цветом. Антитела, связанные обычно с другими заболеваниями, – серым.
В целом разнообразный спектр антител связан с аутореактивностью В-лимфоцитов

Анти-La антитела связаны с сопутствующим синдромом Шегрена.

Антифосфолипидные антитела часто коррелируют с повышенным риском тромбозов, спонтанным выкидышем или livedo reticularis.

- антикардиолипину;
- β_2 -гликопротеину I типа.

Положительный волчаночный антикоагулянтный тест.

У пациентов с волчаночным нефритом (ВН) часто отмечается изменение уровней антител к дДНК (присутствуют у до 90% нелеченых пациентов с ВН) и антител к С1q (присутствуют у 80–100%), которые во многих случаях коррелируют с активностью заболевания.

Анти-Sm антитела положительны у до 30% чернокожих пациентов и часто коррелируют с ВН, но не обязательно указывают на активность заболевания.

Сочетание повышенных титров анти-дДНК антител со сниженными концентрациями С3 компонента комплемента тесно коррелирует с активностью ВН.

Комплемент

Снижение в крови уровней С3 и С4 компонентов комплемента может свидетельствовать об обострении заболевания.

В некоторых лабораториях предпочитают исследовать такие фракции комплемента, как С3d или С4d, которые быстрее и чаще повышаются при активности заболевания.

Иммунологическая активность СКВ может сохраняться при ее бессимптомном течении

Считается, что примерно 75% пациентов с СКВ постоянно имеют активность заболевания.

Тем не менее не у всех из них отмечаются клинические симптомы заболевания. Почти у 6% пациентов клинические признаки заболевания могут отсутствовать при наличии серологической активности болезни. Таким образом, при оценке врачами активности СКВ, даже при отсутствии симптомов, важно исследовать лабораторные показатели, в том числе титры аутоантител и уровни С3/С4.

Диагностика

Диагноз системной красной волчанки должен быть основан наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований. Для подтверждения диагноза требуется не менее 4 из 11 критерииев ACR, 1997 г. (Приложение 2).

Предлагаемый план для оценки и мониторирования пациентов с СКВ в рутинной практике

Метод оценки	Каждый визит	Ежегодно
BILAG	+	–
Общий анализ крови	+	–
СОЭ и СРБ	+	–
Мочевина, креатинин, электролиты	+	–
Функция печени	+	–
Титр дДНК	+	–
С3/С4	+	–
Анализ мочи	+	–
АД	+	–
SF-36	–	+
SLICC/ACR	–	+
СКФ креатинин-ЭДТА	–	+*
DXA	–	+†

* У пациентов с подозрением / доказанным заболеванием почек;

† контролировать лечение при установленном остеопорозе;

интервал между сканами будет варьировать в зависимости от тяжести заболевания, например, два раза в год

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Классификационные критерии СКВ (ACR, 1997)

1. Сыпь на скулах: фиксированная эритема, с тенденцией к распространению на носогубную зону.
2. Дискоидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы.
3. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет.
4. Язвы в ротовой полости: изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные.
5. Артрит: неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом.
6. Серозит:
 - плеврит (плевральные боли, и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот);
 - перикардит (шум трения перикарда при аусcultации и/или признаки перикардита при эхокардиографии).
7. Поражение почек:
 - персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сутки;
 - и/или цилиндртурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная).
8. Поражение ЦНС:
 - судороги;
 - психоз (в отсутствие приема лекарственных средств или метаболических нарушений).
9. Гематологические нарушения:
 - гемолитическая анемия с ретикулоцитозом;
 - лейкопения $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ (зарегистрированная 2 и более раза);
 - тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии приема лекарственных средств).
10. Иммунологические нарушения:
 - антитела к дДНК;
 - антитела к Sm-антигену;
 - антитела к фосфолипидам;
 - положительный тест на волчаночный антикоагулянт;
 - стойкая ложноположительная реакция Вассермана (не менее 6 месяцев) при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса.
11. Повышение титров АНА (при отсутствии лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром).

ИТОГО: |__| из 11 критериев.

В случае включения пациента в клиническое исследование рекомендуется использовать классификационные критерии SLICC, 2012 (Международная организация сотрудничества клиник по системной красной волчанке – Systemic Lupus International Collaborating Clinics), согласно которым для установления диагноза СКВ необходимо не менее 4 критериев, один из которых обязательно должен быть иммунологическим (любой из: антитела к дДНК, АНА, антитела к Sm-антигену, кардиолипину, низкие уровни С3 и/или С4 компонентов комплемента в крови) (Приложение 3).

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Классификационные критерии СКВ (SLICC, 2012 г.)

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

**Национальные рекомендации
по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями**

Окончание таблицы

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:		
	<input type="checkbox"/>	Или перикардиальный выпот
	<input type="checkbox"/>	Или шум трения перикарда
	<input type="checkbox"/>	Или электрокардиографические признаки перикардита (в отсутствие следующих причин, таких как инфекция, уремия, и перикардит Дресслера)
7	Поражение почек:	
	<input type="checkbox"/>	Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче, более 500 мг белка за 24 часа
	<input type="checkbox"/>	Или эритроциты в моче 5 или более или цилиндры в моче 5 или более
8	Нейропсихические поражения:	
	<input type="checkbox"/>	Эпилептический приступ
	<input type="checkbox"/>	Психоз
	<input type="checkbox"/>	Моно-/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит)
	<input type="checkbox"/>	Миелит
	<input type="checkbox"/>	Патология черепно-мозговых нервов / периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет)
	<input type="checkbox"/>	Острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических / метаболических, уремии, лекарственных)
КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:		
9	Гемолитическая анемия:	
10	<input type="checkbox"/>	Лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере, один раз) (в отсутствие других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальная гипертензии)
	<input type="checkbox"/>	Или лимфопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере, один раз) (в отсутствие других причин, таких как кортикостероиды, лекарства и инфекция)
11	Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере, один раз) (в отсутствие других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпуря)	
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:		
1	ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории	
2	Anti-dsDNA выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2-кратного увеличения методом ELISA)	
3	Anti-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm	
4	Антифосфолипидные антитела положительные, определенные любым из следующих способов:	
	<input type="checkbox"/>	Положительный волчаночный антикоагулянт
	<input type="checkbox"/>	Ложноположительная реакция Вассермана
	<input type="checkbox"/>	Средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG, или IgM)
	<input type="checkbox"/>	Положительный результат теста на анти-β2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
5	Низкий комплемент	
	<input type="checkbox"/>	Низкий C3
	<input type="checkbox"/>	Низкий C4
	<input type="checkbox"/>	Низкий CH50
6	Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	

Кроме того, согласно критериям SLICC (2012), диагноз волчанки может быть установлен у лиц с морфологически доказанным волчаночным нефритом при обязательном наличии иммунологического маркера (АНА и/или антитела к дЦДНК).

Рекомендуемый базовый набор параметров оценки исходов при СКВ:

- активность болезни;
- тяжесть болезни (выраженность повреждения органов и систем);

- качество жизни, связанное со здоровьем;
- побочные эффекты, обусловленные приемом лекарств;
- расходы на лечение.

Клиническое обследование пациента

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

Оценка активности заболевания с использованием любых валидированных индексов активности СКВ:

- оценка степени повреждения органов;
- оценка качества жизни пациента;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- токсичность лекарственных средств.

Оценка активности СКВ имеет огромное значение для выбора схемы лечения. Мониторинг активности СКВ на современном этапе развития ревматологии включает в себя специально созданные инструменты – индексы активности. Все современные индексы активности СКВ, представляющие собой комбинацию клинических и лабораторных признаков волчанки, были разработаны с целью стандартизации оценки активности заболевания. Ниже приводятся некоторые индексы активности СКВ, прошедшие валидацию и широко использующиеся в мировой медицинской лечебной и научной практике (Приложение 4):

1. Индекс активности заболевания – системная красная волчанка – SLE Disease Activity Index (SLEDAI) (Bombardier и соавт., 1992).
2. Измерение активности системной волчанки – Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) (Liang и соавт., 1989).
3. Европейский консенсус по оценке активности волчанки – European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) (Vitali и соавт., 1992).
4. Британская группа оценки волчанки – Classic British Isles Lupus Assessment Group Index (Classic BILAG) (Hay и соавт., 1993).

SLAM, SLEDAI и ECLAM являются глобальными индексами, тогда как BILAG, установленный на принципе намерения врача лечить «сразу», обеспечивает более всесторонне краткий обзор деятельности по восьми органам/системам.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Индексы/анкеты, рекомендуемые для определения активности/тяжести состояния здоровья и качества жизни у пациентов с СКВ

Название индекса/анкеты	Английское название индекса/анкеты	Аббревиатура индекса/анкеты	Что измеряет?
СКВ индекс активности болезни	SLE Disease Activity Index	SLEDAI	Активность
Британская группа оценки активности волчанки	British Isles Lupus Activity Score	BILAG	Активность
Измерение активности системной красной волчанки	Systemic Lupus Activity Measure	SLAM	Активность
Европейский консенсус по измерению активности волчанки	European Consensus Lupus Activity Measurement	ECLAM	Активность
Индекс активности волчанки	Lupus Activity Index	LAI	Активность

Индекс активности болезни при системной красной волчанке (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI):

- является наименее трудоемким;
- включает в себя 24 признака, которые оцениваются в баллах;
- более тяжелые проявления (почечные, неврологические, сосудистые) получают в этом индексе более высокий балл, нежели кожные проявления, определяемые как менее тяжелые;
- максимальная сумма баллов равна 105.

SELENA-SLEDAI и SLEDAI-2k

Имеются две модификации оригинальной версии SLEDAI, в которых учитывают не только активность в дебюте болезни и в периоды ее рецидивов, но и динамику продолжающегося процесса с выделением умеренного и тяжелого вариантов обострения (SELENA-SLEDAI и SLEDAI-2k). Аббревиатура SELENA получена по названию проводившегося исследования – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment.

SELENA-SLEDAI и SLEDAI-2k

В этот индекс входит 24 параметра (16 клинических и 8 лабораторных показателей СКВ). Каждому из признаков СКВ, вошедшему в индекс, присвоены баллы от 1 до 8. Более серьезные проявления СКВ, такие как поражение нервной системы, почек, васкулит, имеют более высокую балльную оценку, чем другие признаки. Общий максимально возможный счет индекса SLEDAI составляет 105 баллов. При проведении оценки активности по индексу SLEDAI необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 28 предшествующих осмотру дней, независимо от их степени тяжести или улучшения/ухудшения состояния. Счет >20 баллов встречается достаточно редко. Повышение SLEDAI>8 означает наличие активного заболевания. Увеличение SLEDAI между двумя визитами на >3 балла интерпретируется как умеренное обострение, на >12 баллов – как тяжелое обострение СКВ. В настоящее время широко используются 3 модификации индекса SLEDAI: SLEDAI 2000 (SLEDAI 2K), SELENA-SLEDAI и Mex-SLEDAI. При проведении клинических исследований чаще используется индекс SELENA-SLEDAI.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Оценка индекса активности заболевания при системной красной волчанке (SELENA-SLEDAI)

Отметить квадрат: если состояние присутствует на момент осмотра ИЛИ отмечалось в течение предшествующих 28 дней

Значение	Наличие	Признак	Определение
8	<input type="checkbox"/>	Судороги	Недавнее развитие (последние 28 дней). Исключая метаболические, инфекционные, медикаментозные причины или имеющееся необратимое поражение ЦНС
8	<input type="checkbox"/>	Психоз	Нарушение способности к нормальной деятельности по причине тяжелых изменений восприятия реальности. Включает галлюцинации, нарушения концентрации, выраженные нарушения взаимосвязей, обеднение содержания мыслей, выраженное алогичное мышление, аномальное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключая уремию и медикаментозные причины
8	<input type="checkbox"/>	Органический мозговой синдром	Изменение психической функции с нарушением мышления, памяти или других интеллектуальных функций с быстрым развитием и меняющейся клинической картиной. Включает спонтанность сознания со снижением способности к фокусированию или невозможности удержания внимания на окружающем и как минимум 2 из следующих признаков: нарушение восприятия, расстройство речи, бессонница или дневная сонливость, повышение или снижение психомоторной активности. Исключая метаболические, инфекционные или медикаментозные причины
8	<input type="checkbox"/>	Нарушения зрения	Изменения сетчатки при СКВ. Включая цитоидные тела, кровоизлияния в сетчатку, серозный экссудат или кровоизлияния хориона или зрительного нерва. Исключая гипертензию, инфекционные или медикаментозные причины
8	<input type="checkbox"/>	Расстройство черепных нервов	Вновь возникшая сенсорная или моторная невропатия, поражающая черепные нервы, включая волчаночное вертиго
8	<input type="checkbox"/>	Волчаночная головная боль	Тяжелая персистирующая головная боль, может быть по типу мигрени, но без ответа на наркотические анальгетики
8	<input type="checkbox"/>	ОНМК	Вновь развивающиеся цереброваскулярные явления (ОНМК). Исключая причины, связанные с атеросклерозом или гипертензией
8	<input type="checkbox"/>	Васкулит	Изъязвление, гангрена, болезненные узелки на пальцах, инфаркт околоногтевой области, точечные кровоизлияния или признаки васкулита при биопсии или ангиографии
4	<input type="checkbox"/>	Артрит	Более 2 суставов с наличием боли и признаками воспаления (например, болезненность при пальпации, отечность или выпот)
4	<input type="checkbox"/>	Миозит	Боль или слабость проксимальной мускулатуры, связанная с повышением креатининфосфокиназы / алдолазы, или изменения на электромиограмме, или данные биопсии, указывающие на миозит
4	<input type="checkbox"/>	Цилинды в моче	Зернистые или эритроцитарные цилинды
4	<input type="checkbox"/>	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения. Исключая мочекаменную болезнь, инфекцию или прочие причины
4	<input type="checkbox"/>	Протеинурия	Вновь развивающееся или недавнее повышение до более 0,5 г/сутки

Окончание таблицы

Значение	Наличие	Признак	Определение
4	<input type="checkbox"/>	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения. Исключая инфекцию
2	<input type="checkbox"/>	Сыпь	Новая, рецидивирующая или продолжающаяся воспалительная волчаночная сыпь
2	<input type="checkbox"/>	Алопеция	Новое, рецидивирующее или продолжающееся патологическое выпадение волос, на отдельных участках или диффузное, связанное с активной волчанкой
2	<input type="checkbox"/>	Язвы слизистых оболочек	Новые, рецидивирующие или сохраняющиеся язвы, обусловленные активной волчанкой
2	<input type="checkbox"/>	Плеврит	Классическая или тяжелая боль в грудной клетке, вызванная плевритом, или плевральное уплотнение или выпот, или новое утолщение плевры, вызванное волчанкой
2	<input type="checkbox"/>	Перикардит	Классическая или тяжелая боль в области перикарда, или наличие выпота, или подтверждение на электрокардиограмме
2	<input type="checkbox"/>	Снижение комплемента	Снижение CH50, C3, или C4 ниже предела нормы для выполняющей анализ лаборатории
2	<input type="checkbox"/>	Повышение связывания ДНК	>25% связывания при анализе по Farr или выше пределов нормы для выполняющей анализ лаборатории
1	<input type="checkbox"/>	Лихорадка	>38 °C. Исключая инфекционные причины
1	<input type="checkbox"/>	Тромбоцитопения	<100 000 тромбоцитов/мм ³ (или <100×10 ⁶ тромбоцитов/л)
1	<input type="checkbox"/>	Лейкопения	<3 000 лейкоцитов/мм ³ (или <3×10 ⁹ лейкоцитов/л). Исключая медикаментозные причины
			Общая оценка (сумма всех значений для имеющихся показателей)

Европейский консенсус по измерению активности волчанки (European Consensus Lupus Activity Measurement – ECLAM) одобрил для использования в научных исследованиях индекс ECLAM, который включает в себя 15 параметров, оцененных в баллах в соответствии с коэффициентами регрессии, полученными при проведении многомерного анализа. Этот индекс отличается от других тем, что был разработан не экспериментальным методом, а основан на результатах обследования большого числа пациентов и специальных методах статистического анализа. Максимальная сумма баллов равна 10 (Приложение 6).

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Индекс ECLAM

Проявления	Характеристика проявления	Баллы
1. Общие проявления: Лихорадка Усталость	Любое из следующих проявлений: Базальная утренняя температура 37,5 °C, не связанная с инфекцией Субъективное ощущение необычной усталости	0,5
2. Суставные проявления: Артрит Развивающаяся артраплазия	Любое из следующих проявлений: Неэрозивный артрит как минимум двух периферических суставов (лучезапястные, пястнофаланговые или проксимальные межфаланговые суставы) Появление или усиление болей характерной локализации как минимум в двух периферических суставах при отсутствии объективных симптомов	1
3а. Активные слизисто-кожные проявления: Сыпь на скулах Генерализованная сыпь Дискоидная сыпь Кожный васкулит Язвы в полости рта	Любое из следующих проявлений: Фиксированная эритема, плоская или приподнимающаяся, локализованная на скулах с тенденцией к распространению по направлению к носогубным складкам Макулопапулезная сыпь, не связанная с приемом лекарственных средств, локализующаяся на любых участках тела и строго не зависящая от ультрафиолетового облучения Эритематозные, приподнимающиеся бляшки с прилипающими роговыми чешуйками и фолликулярными пробками Включая дигитальные язвы, пурпур, крапивницу, буллезное поражение Язвы в полости рта или в носоглотке, безболезненные, наблюдаемые врачом	0,5
3б. Развивающиеся слизисто-кожные проявления	При появлении новых или ухудшении с момента последнего осмотра уже имевшихся упомянутых выше слизисто-кожных проявлений добавить 1 балл	1
4. Миозит*	Подтвержденный увеличением концентрации мышечных ферментов и/или электромиографическим исследованием и/или гистологией	2
5. Перикардит	Документированный ЭКГ или шумом трения перикарда или обнаружением выпота в перикарде при ЭхоКГ	1
6. Кишечные проявления: Кишечный васкулит Стерильный перитонит	Любое из следующих проявлений: Признаки острого кишечного васкулита Признаки выпота в брюшной полости в отсутствие инфекции	2
7. Легочные проявления: Плеврит Пневмонит Усиливающаяся одышка	Любое из следующих проявлений: Клинические или рентгенологические признаки выпота в плевральной полости в отсутствие инфекции Единичные или множественные тени в легких при рентгенологическом исследовании, отражающие активность болезни, в отсутствие инфекции Связанная с развивающимся интерстициальным поражением легких	1

Окончание таблицы

Проявления	Характеристика проявления	Баллы
8. Развивающиеся нервно-психические проявления*: Головная боль/мигрын Судороги	Появление новых или ухудшение любого из следующих проявлений: Недавно развивающаяся, персистирующая или рецидивирующая. Плохо отвечает на большинство обычно используемых лекарственных средств, за исключением частичного или полного ответа на кортикоэстериоиды	2
Инсульт	Малые или большие припадки, Джексоновские судороги, судороги височной доли или хорея, не связанные с приемом лекарственных средств или метаболическими нарушениями (например, уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения)	
Органический мозговой синдром Психоз	Инфаркт мозга или геморрагии, подтвержденные инструментальными методами Нарушения памяти, ориентации, восприятия и способности к счету Диссоциативные проявления, не связанные с приемом лекарственных средств или метаболическими нарушениями (уреция, кетоацидоз, электролитные нарушения)	
9а. Почечные проявления*+: Протеинурия	Любое из следующих проявлений: Не менее 500 мг/сутки	0,5
Цилиндрурия Гематурия Повышение сывороточного креатинина или снижение клиренса креатинина	Эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, канальцевые или смешанные Микроскопическая или макроскопическая	
9б. Развивающиеся почечные проявления	Если любые из перечисленных почечных проявлений являются новыми или ухудшаются с момента двух последних наблюдений, следует добавить 2 балла	2
10. Гематологические проявления: Негемолитическая анемия Гемолитическая анемия*	Любое из следующих проявлений: Кумбс-негативная нормоцитарная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом и повышением ЛДГ, не связанная с приемом лекарственных средств <3500/мм ³ лейкоцитов (или <1500/мм ³ лимфоцитов), не связано с приемом ЛС <100 000/мм ³ , не связано с приемом ЛС	1
Лейкопения (или лимфопения) Тромбоцитопения		
11. СОЭ: Ускорение СОЭ	>25 мм/ч методом Westergren или сопоставимым методом, не связанное с сопутствующим патологическим процессом	1
12а. Гипокомплементемия: C3 CH50	Снижение уровня в плазме любого из следующих показателей: Методом радиальной иммунодиффузии или лазерной нефелометрии Стандартизованными гемолитическими методами	1
12б. Развивающаяся гипокомплементемия	Значительное снижение уровня любого из вышеупомянутых показателей (плюс C4) по сравнению с последним наблюдением	1

Особенности суммирования баллов. Если суммарный балл не является целым числом, то необходимо округлить до меньшего числа при значении <6 и до большего числа – при значении >6. Если суммарный балл >10, то необходимо округлить до 10.

* Если какой-либо из симптомов, указанных в пунктах 1–10, является единственным проявлением, то следует добавить еще 2 балла.

+ При наличии ХПН подсчет индекса не производится

Крайне важно отличить активную фазу заболевания от хронического повреждения для адекватного использования иммуносупрессивной и биологической терапии

- Британская группа по изучению системной красной волчанки – British Isles Lupus Assessment Group (BILAG).
- индекс активности системной красной волчанки – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).
- измерение активности системной красной волчанки – Systemic Lupus Activity Measure (SLAM).

Эти индексы высоко коррелируют между собой и являются чувствительными к изменению активности СКВ.

BILAG 2004

Индекс BILAG был разработан в 1984–1986 гг. для оценки активности заболевания с использованием принципа «намерение лечить». С тех пор он несколько раз пересматривался – последняя версия – BILAG 2004.

В самой последней версии оценивается исчерпывающий набор из 98 пунктов, стремящийся «хватить» активность СКВ по 9 органам или системам.

Активность заболевания в каждой системе оценивается за предыдущий месяц, и врач оценивает активность как улучшенную, такую же, хуже или новую.

Далее фиксируются результаты ключевых исследований, таких как анализ мочи, гематологические показатели и, при необходимости, кардиопульмональные тесты (Приложение 7).

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

Опросник BILAG

BILAG 2004

Для перевода клинических оценок активности заболевания существует компьютеризированная британская интегрированная программа по системной красной волчанке – *British Lupus Integrated Programm* (BLIPS), которая делит полученные результаты на категории от А до Е:

- **категория А** представляет собой высокую активность заболевания (вероятно, требующая более 20 мг преднизолона и/или иммуносупрессивные препараты);
- **категория В** – умеренная активность заболевания;
- **категория С** – низкая активность заболевания;
- **категория Д** – отсутствие активности заболевания в прежде активном органе/системе;
- **категория Е** – отсутствие заболевания прежде.

Врачу необходимо заполнить вопросник BILAG по пунктам, связанным главным образом с клиническими проявлениями, и зафиксировать их, если он считает, что этот клинический признак связан с СКВ. Небольшое число лабораторных показателей, например креатинин крови и гематология, добавляются позже. Из этих «сырых» данных вручную или с помощью компьютерной поддержки можно определить подсчет BILAG А–Е для каждой из девяти систем органов.

Врачи могут с одного взгляда отметить «значимые изменения» в активности заболевания для каждой системы органов. При каждом визите отмечаются также любые изменения в лечении.

Далее учитывается также функциональный элемент пациента с использованием утвержденного инструмента **SF-36** вопросника здоровья пациента.

Также могут быть записаны лечебные назначения пациента, развернутый анализ крови и другие лабораторные параметры. Таким образом, система BILAG дает интегральную оценку пациентов с СКВ.

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

Индекс SLICC/ACR

Система BILAG содержит также Индекс повреждения Международной организации сотрудничества клиник по системной красной волчанке / Американской коллегии ревматологов – Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index и имеется возможность рассчитать глобальный счет из существующих данных.

Индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index

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

Индекс SLICC/ACR

- Является совокупным глобальным индексом повреждения.
- Охватывает пункты перманентного изменения, встречающегося после установления диагноза СКВ, независимо от причины.
- Часто причина является многофакторной, например, у пациента с СКВ, у которого развилась катаракта и который принимает кортикоステроиды. Катаракта развивается в результате комбинации кортикоステроидов и сахарного диабета.

Оценка поражения

Постоянное поражение органа при СКВ может быть связано с заболеванием, его лечением или другими факторами. Изменения, связанные с поражением органа (системы), могут оставаться стабильными или усугубляются со временем.

Индекс повреждения SLICC/ACR оценивает совокупный эффект болезни с момента ее débuta. Индекс отмечает повреждение в 12 органах или системах. Изменение должно присутствовать в течение не менее 6 месяцев и устанавливаться клинически или простыми исследованиями.

Индекс повреждения при СКВ SLICC/ACR Damage Index

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

Признак	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес.	1
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1–2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1

Окончание таблицы

Признак	Баллы
Почки	
Клубочковая фильтрация <50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 часа	1
ИЛИ	
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Стенокардия или аортокоронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1–2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес. (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
Перемежающаяся хромота в течение 6 мес.	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счет 2, если более чем в одном месте)	1–2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2, если более чем в одном месте)	1–2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Структуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1–2
Остеомиелит	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес.	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
Общий балл	

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

Индекс обострения SELENA (SELENA Flare Index, SFI)

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

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

Глобальная оценка состояния пациента врачом, исследование SELENA



ПРИЛОЖЕНИЕ 10

Индекс ответа на терапию СКВ, SRI

Индекс ответа на терапию СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index, SRI) способен одновременно выявлять улучшения и ухудшения в том же и/или различных органах и системах.

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

1. Уменьшение счета SELENA-SLEDAI на 4 и более балла от исходного уровня
2. Отсутствие нового BILAG A счета повреждения органа или увеличение на ≥ 2 BILAG B счета повреждения органа по сравнению с исходным
3. Отсутствие ухудшения по шкале Глобальной оценки состояния пациента врачом ($<0,3$ – увеличение от исходного уровня)

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТА

Вышеупомянутая активность заболевания и шкалы повреждения не принимают во внимание, что здоровье пациента связано с качеством жизни (HRQoL), степенью нетрудоспособности или влиянием болезни. HRQoL включает оценку умственного, социального и физического здоровья и оценивается по анкетному опросу. Существует множество шкал, но большинство из них не было утверждено для СКВ и поэтому не рекомендуется для применения у этих пациентов.

В настоящее время для использования в клинической практике предпочтительнее Короткая форма 36 (SF-36) индекса. Ее легко заполнять и оценивать состояние здоровья за предыдущий месяц.

Методы упомянутой выше оценки являются полезными в клинических испытаниях и на протяжении наблюдения пациентов с СКВ.

Оценка качества жизни (КЖ)

Стандартом для оценки КЖ у пациентов с СКВ считается опросник Short form Medical Outcomes Study (MOS SF-36). Существует другой, более специфический опросник, разработанный непосредственно для оценки КЖ у пациентов с СКВ Lupus Quality of Life (LUPUSQoL).

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

Примеры формулировки диагноза

Системная красная волчанка, острое течение, 3-я степень активности, полисерозит (плеврит, перикардит); волчаночный нефрит (II морфологический класс, ИА=3, ИХ=2) ХБП 2; полиартирит ФНС 2; поражение кожи (эритема лица по типу «бабочки», выраженные эритематозные высыпания на коже голеней, зоне декольте, грудной клетке и спине); язвенный стоматит; субфебрилитет; гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения).

Системная красная волчанка, подострое течение, активность 2-й степени, волчаночный нефрит (морфологически не верифицированный) с нефротическим синдромом, ХБП 3Б; полиартирит; волчаночный дерматит (макулопапулезная сыпь на коже спины, груди); анемия легкой степени тяжести, тромбоцитопения. Симптоматическая артериальная гипертензия.

Системная красная волчанка, подострое течение, активность 3-й степени, нейролюпус (судорожный синдром); волчаночный нефрит (IV морфологический класс), ХБП 3А; полиартрит; эритема кожи лица в виде «бабочки», капилляриты в области ногтевых фаланг кистей, алопеция; лихорадка, кахексия; анемия тяжелой степени, лейкопения, тромбоцитопения.

Системная красная волчанка, хроническое течение, 1-я степень активности, дискоидные очаги в области лба, полиартралгия, миокардиодистрофия НК 1 ст.

Системная красная волчанка, хроническое течение, 2-я степень активности, полиартралгия, синдром Рейно, «бабочка», лимфаденопатия.

Дифференциальная диагностика наиболее сложна в дебюте заболевания, поскольку не существует строго специфичных синдромов для СКВ. Многие признаки болезни могут иметь место при других системных ревматических заболеваниях. Сходная клиническая симптоматика бывает при раннем ревматоидном артите, недифференцированном заболевании соединительной ткани, первичном синдроме Шегрена, первичном антифосфолипидном синдроме, фибромиалгии с положительным тестом на антинуклеарные антитела, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Если у больного выявляются два и более симптомов из классификационных критериев волчанки, то врач, проводя дифференциальную диагностику, должен

обязательно учитывать возможность дебюта СКВ. В тех случаях, когда выявляются менее четырех критериев, диагноз СКВ является возможным (например, у молодой женщины с нефритом и наличием антинуклеарных антител). Если третьим критерием являются антитела к нативной ДНК, то диагноз СКВ становится наиболее вероятным, при этом определяющее значение будет иметь клиническая картина болезни. У больных негативных по антинуклеарным антителам диагноз СКВ маловероятен.

Повреждение органа может развиться даже при низкой активности заболевания

Все уровни активности заболевания СКВ, даже низкие, связаны с нарастанием повреждения органов. Увеличение на 1 пункт по шкале BILAG связано с повышением риска любого нового повреждения органов на 8%.

У 33–50% пациентов с СКВ поражение органов развивается в течение первых 5 лет от установления диагноза. После этого риски дополнительных повреждений органов и смертности значительно увеличиваются.

Уровень смертности среди пациентов, страдающих СКВ, остается высоким по сравнению с общей популяцией:

- Повреждение органа может привести к повышенной заболеваемости и смертности. Самыми частыми причинами смерти при СКВ являются сердечно-сосудистые осложнения, злокачественные опухоли и инфекции, а также осложнения со стороны почек и органов дыхания.
- По сравнению с общей популяцией, лица с СКВ имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Например, риск госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда у женщин в возрасте 18–44 лет, страдающих СКВ, выше в 2,27 раза.
- Нескорректированная стандартизированная оценка уровня смертности от инфекционных осложнений примерно в 5 раз больше для пациентов с СКВ, по сравнению с населением в целом.
- Смертность от поражения почек в 7,9 раза выше у пациентов с СКВ.

Регулярная оценка активности болезни является ключом к долгосрочному ведению пациента с СКВ:

- Поскольку проявления СКВ могут быть разнообразными, при каждом посещении клиники следует учитывать все данные анамнеза и физикального обследования по всем основным системам организма.
- Появление или изменение любых новых симптомов заболевания, начиная с предыдущего посещения пациента, требуют дополнительной оценки.
- При каждом посещении врача у пациента должно быть измерено АД и исследован анализ мочи.
- Тесное взаимодействие врач – пациент.
- Рутинное физикальное обследование.
- Лабораторное исследование. Благодаря постоянному наблюдению и мониторингу пациентов с СКВ мы стремимся достичь конечной цели предотвращения повреждения органов и улучшения качества жизни пациентов.

Факторы риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения пациентов с СКВ

Риск сердечно-сосудистых осложнений:

- Сердечно-сосудистый риск – недооцениваемое осложнение СКВ.
- При СКВ ИБС встречается чаще, а частота ИМ у женщин с волчанкой в возрасте 35–45 лет в 50 раз выше, чем у здоровых лиц того же возраста. Поэтому при появлении жалоб на боли в грудной клетке необходимым является тщательное обследование любого пациента с СКВ независимо от возраста.
- Минимальным является запись ЭКГ, при необходимости показано исследование кардиоспецифических ферментов крови, перфузационная сцинтиграфия миокарда с помощью радиоактивного таллия, ЭхоКГ, коронарография.

- Влияние на модифицируемые «классические» факторы риска (АГ, гиперлипидемия и сахарный диабет, курение, избыточная масса тела, недостаток физических упражнений).
- Дозы глюкокортикоидов (ГКС) должны быть сведены к минимуму.

Остеопороз:

- У пациентов с волчанкой имеется низкая минеральная плотность костной ткани по сравнению со здоровыми лицами. Поэтому важно оценивать факторы риска развития и прогрессирования остеопороза. К ним относятся возраст, состояние менопаузы, травматические переломы в анамнезе, длительность лечения ГКС и их доза в настоящее время, семейный анамнез, особенности питания, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая нагрузка, синдром мальабсорбции и недостаток солнечного света.
- Необходимо влиять на модифицируемые факторы риска.
- При назначении длительных курсов ГКС или наличии многочисленных факторов риска остеопороза следует измерять минеральную плотность костной ткани с помощью двойной радиационной абсорбциометрии (DXA). Может понадобиться дополнительное лечение лекарственными средствами, содержащими кальций и витамин D, а также бифосфонатами.

Лечение СКВ, общие рекомендации

Основная цель фармакотерапии СКВ – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

Оценка эффекта терапии должна основываться на стандартизованных индексах: BILAG, SELENA-SLEDAI, SLEDAI2K, SRI, SFI, включающих клинико-лабораторные признаки поражения внутренних органов и систем, а также индексе глобальной оценки состояния пациента – PGA.

Лечение пациентов с СКВ должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врачом общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (нефрологи, дерматологи, гематологи, кардиологи, невропатологи, психиатры и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

Пациентам, страдающим СКВ, следует избегать инсоляции, рада физиотерапевтических процедур (электро-, тепло-, магнитотерапия, УФО, лечение лазером и др.), введения белковых растворов, компонентов крови. На период обострения необходимо соблюдать диету, исключить тяжелые физические нагрузки и т. д. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела.

- У пациентов с СКВ повышен риск развития интеркуррентных инфекций, атеросклероза, АГ, диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность.
- Пациенты с повышенным риском подлежат наблюдению и обследованию совместно с профильными специалистами.
- Основное место в лечении СКВ занимают ГКС, цитостатики и аминохинолиновые препараты.
- Аминохинолиновые препараты при отсутствии противопоказаний должны назначаться всем без исключения пациентам с СКВ, длительный прием аминохинолиновых препаратов обеспечивает профилактику обострений, снижение активности и риска развития кардиоваскулярных осложнений.
- Для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно важных органов должны быть использованы низкие дозы ГКС и/или аминохинолиновые препараты. НПВС используются в течение короткого времени и только у пациентов с низкой степенью вероятности развития побочных эффектов.

- При недостаточной эффективности ГКС или с целью уменьшения дозы возможно назначение цитостатиков (азатиоприн, мофетила микоферолат или метотрексат). Рекомендуемая ежедневная доза ГКС не должна превышать 20–25 мг, плаквенил назначается в дозе 200–400 мг в день.
- Пульс-терапия (инфузии 6-метилпреднизолона 3 дня по 500–1000 мг) назначается в случаях торpidного течения.
- Наряду с основными препаратами при показаниях могут быть использованы антибиотики, противовирусные и противогрибковые препараты, антикоагулянты, дезагреганты, мочегонные и антигипертензивные лекарственные средства, статины.
- При поражении ЦНС могут назначаться седативные, противосудорожные и психотропные лекарственные средства.

У пациентов с высокой иммунологической и клинической активностью (высокий уровень анти-ДНК, снижение C3 и C4 компонентов комплемента, SLEDAI 6–10 баллов), без клинических признаков активного волчаночного нефрита и поражения ЦНС рекомендуется применение анти-BLyS терапии (Белимумаб) по 10 мг/кг ежемесячно. Белимумаб назначается пациентам с СКВ с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, неактивным волчаночным нефритом (протеинурия ≤ 2 г), с некритическим уровнем анемии, тромбоцитопении, лейкопении, с частым развитием обострений и с зависимостью от приема средних и высоких доз ГКС, высоким риском развития осложнений терапии (повреждения органов), инфекций. Первые 3 инфузии по 10 мг/кг веса назначаются в стационаре (0–14–28 день) и далее в амбулаторных условиях ежемесячно в течение не менее 6 месяцев.

Поражение жизненно важных органов при СКВ может привести к необратимой утрате функции и/или летальному исходу. Например, при нефрите – к развитию терминальной почечной недостаточности, при поражении сердца – к тяжелой сердечной недостаточности, угроза жизни нередко наблюдается при поражении ЦНС, развитии альвеолита, анемии и тромбоцитопении. В случаях прогрессирующего течения СКВ, с высокой активностью и тяжелыми поражениями внутренних органов ГКС назначаются в высоких (подавляющих) дозах. Обычно применяется преднизолон внутрь в дозах 40–60 мг (или 0,5–1,0 мг/кг веса). При критических ситуациях или неэффективности назначения преднизолона внутрь применяются инфузии 6-метилпреднизолона (пульс-терапия 3 дня подряд по 15–20 мг/кг). ГКС гормоны в лечении СКВ занимают особое место, и их назначение является обязательным при средней и высокой степени активности СКВ. Длительность лечения практически не ограничена и может продолжаться в течение многих лет. При достижении улучшения, снижения активности болезни доза ГКС может быть медленно уменьшена (обычно по 1 мг в 7–10 дней) до поддерживающей, которая варьирует в зависимости от течения болезни, поражения того или иного органа или системы, риска развития обострения, коморбидных заболеваний и осложнений. Препаратором выбора для системной или инфузционной терапии ГКС является 6-метилпреднизолон. При длительном приеме ГКС у пациентов необходимо контролировать и проводить профилактику остеопороза, сахарного диабета, атеросклероза, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, поражения ЖКТ, катаракты, глаукомы. Рандомизированных исследований эффективности ГКС при СКВ не проводилось.

Цитостатики (цитостатические иммунодепрессанты) назначаются пациентам с СКВ при прогрессирующем течении, высокой активности, сопровождающимися поражением жизненно важных органов и систем. Для индукционной терапии используется циклофосфамид (ЦФ) или мофетила микоферолат (ММФ). ЦФ назначается при развитии волчаночного нефрита по 1000 мг внутривенно ежемесячно в течение 6 месяцев или по 500 мг каждые 2 недели, до 6 инфузий. ММФ назначается в дозе 2–3 г в день в течение 6 месяцев. ЦФ и ММФ применяются в комбинации с пульс-терапией 6-метилпреднизолоном и последующим назначением ГКС внутрь в дозе 0,5–1,0 мг/кг. Индукционная терапия проводится в течение 3–6 месяцев. При достижении клинико-лабораторного эффекта цитостатики используются в качестве поддер-

живающей терапии: ММФ в дозах 1–2 г в день или азатиоприн 2 мг/кг в день в течение 6 месяцев. В отдельных случаях может быть использован циклоспорин. Цитостатики являются важнейшим компонентом лечения СКВ, особенно при угрожающем течении с поражением почек, ЦНС, генерализованном васкулите, альвеолите. Назначение цитостатиков как в индукционной фазе, так при поддерживающей терапии должно находиться под постоянным контролем. При назначении этих препаратов высок риск развития бактериальных и вирусных инфекций, токсического гепатита, угнетения костномозгового кроветворения.

Лечение волчаночного нефрита (ВН)

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

При выявлении активного волчаночного нефрита, помимо основного лечения ГКС и цитостатиками, должна назначаться дополнительная терапия:

- Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин) назначаются в дозах от 200 до 400 мг в день, при отсутствии противопоказаний. При назначении гидроксихлорохина уменьшается индекс повреждения, в том числе повреждение почек и риск гиперкоагуляции с развитием тромбозов.
- При наличии протеинурии $>0,5$ г/сут назначаются блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II снижают протеинурию на 30%, значительно уменьшают риск удвоения креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности у пациентов с недиабетической нефропатией. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II превосходят по эффективности блокаторы кальциевых каналов.
- При повышении уровня липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови ≥ 100 мг/дл рекомендуется назначение статинов.

Рекомендации по индукционной терапии ВН III/IV класса

С целью подавления активности ВН обязательным компонентом индукционной терапии являются ЦФ и ММФ. Иммуносупрессивная терапия назначается в комбинации с 3-дневной пульс-терапией 6-метилпреднизолоном (по 1000 мг в день) и последующим назначением ГКС внутрь в дозах 0,5–1,0 мг/кг в день, снижение дозы при достижении эффекта.

ММФ: назначается в дозах 2–3 г в день в течение всего периода индукционной терапии (6 месяцев).

ЦФ: рекомендуется 2 режима назначения при ВН:

1. ЦФ назначается в «низких дозах» по 500 мг внутривенно 1 раз в 2 недели, суммарно 6 доз, с последующим назначением азатиоприна или ММФ внутрь.
2. «Высокие дозы» – ЦФ внутривенно по 500–1000 мг/м² поверхности тела + 6-метилпреднизолон 1000 мг ежемесячно в течение 6 месяцев, затем назначается ММФ или азатиоприн внутрь.

ММФ и ЦФ являются эквивалентными компонентами индукционной терапии. ММФ демонстрирует высокую эффективность в дозе 3 г ежедневно в течение 6 месяцев с последующим назначением более низких доз в течение 3 лет.

Выбор дозы ММФ зависит от клинико-морфологической картины заболевания, например, при III классе нефрита без полууний или при наличии протеинурии и стабильном уровне креатинина (при отсутствии данных биопсии почки) приемлемой может быть доза ММФ в 2–3 г в день. При наличии III–IV класса с полууниями, а также у пациентов с протеинурией и увеличением уровня креатинина в последние 1–3 месяца доза ММФ должна составлять 3 г в сутки. Оптимизация назначения ММФ может быть осуществлена заменой на микофеноловую кислоту или кишечнорастворимый микофенолат натрия, особенно при развитии тошноты и рвоты.

Предыдущие исследования, проведенные Национальным институтом здоровья США, подтверждают эффективность «высоких доз» ЦФ, назначаемых ежемесячно 6 месяцев и далее ежеквартально в течение 2 лет. Такой режим лечения был более эффективен в отношении предотвращения обострения ВН, чем короткий 6-месячный курс. В то же время «короткие курсы» ЦФ, проводимые в течение 3–6 месяцев, с последующим назначением азатиоприна или ММФ также демонстрируют хорошие результаты.

Рекомендации по использованию пульс-терапии в качестве индукционной терапии ВН базируются прежде всего на мнении экспертов.

Отсутствие конкретных рекомендаций по темпу снижения дозы ГКС объясняется разнообразием клинических проявлений ВН и внепочечных проявлений СКВ.

Рекомендации по индукционной терапии ВН III/IV класса

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

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

Рекомендации по индукционной терапии у пациентов с IV или IV/V классом ВН с наличием полууний

Рекомендуется для достижения улучшения у пациентов с ВН данного класса проводить индукционную терапию с использованием ЦФ или ММФ, а также начинать проведение пульс-терапии б-метилпреднизолоном и назначать ГКС внутрь в дозах не менее 1 мг/кг/сут. Наличие полууний указывает на неблагоприятный жизненный прогноз даже при своевременном проведении интенсивной индукционной терапии, назначение ММФ в дозе 2 г/сут не уступает по эффективности инфузиям высоких доз ЦФ.

Рекомендации по индукционной терапии у пациентов с V классом «Мембранным» ВН

При подтверждении V «мембранным» класса ВН с массивной «нефротической» протеинурией рекомендуется назначать преднизолон (0,5 мг/кг/сут) в комбинации с ММФ по 2–3 г в день.

Рекомендации по назначению поддерживающей терапии пациентам с ВН, у которых достигнуто улучшение после проведения индукционной терапии

При достижении у пациентов с ВН хорошего клинико-лабораторного эффекта после проведения индукционной терапии рекомендуется для поддержания результата и улучшения отдаленного прогноза назначение ММФ в дозе 2 г/сут или азатиоприна 2 мг/кг/сут.

Рекомендации по изменению терапии у пациентов с ВН, не ответивших на индукционную терапию

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

При отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии с применением ЦФ/ММФ может быть использован Ритуксимаб.

Лечение ВН при наличии беременности

При наличии беременности у женщин с ВН рекомендуется несколько вариантов терапии. При отсутствии активности нефрита и внепочечных проявлений СКВ специальной терапии не требуется. При незначительной активности рекомендуется назначение аминохинолиновых препаратов (плаквенил). При выраженной активности ВН и/или внепочечных проявлений болезни назначаются ГКС в дозах, позволяющих контролировать течение болезни, при необходимости возможно добавление азатиоприна.

Следует иметь в виду, что высокие дозы ГКС у пациентов с СКВ и наличием беременности сопряжены с высоким риском развития АГ и сахарного диабета. ММФ, ЦФ, циклоспорин и метотрексат не назначаются из-за высокого риска развития тератогенного эффекта. Тератогенный эффект азатиоприна в дозах не более 2 мг/кг считается минимальным. Пациенткам с персистирующей высокой активностью ВН, установленным или предполагаемым III/IV классом нефрита рекомендуется проведение кесарева сечения после 28 недель беременности.

Лечение СКВ во время беременности

При отсутствии обострения СКВ беременность не требует какого-либо специального лечения. Если женщина получала гидроксихлорохин (плаквенил) до зачатия, то следует продолжить прием этого лекарства во время беременности, поскольку он снижает вероятность обострения, а также возможность развития неонатальной волчанки. НПВС не должны использоваться в лечении ВН у беременных, так как они увеличивают риск выкидыша, преждевременного закрытия боталлова протока и затяжных родов.

Учитывая, что преднизолон не преодолевает плацентарный барьер, он является более предпочтительным ГКС для применения во время беременности. Фторированные ГКС (дексаметазон, бетаметазон) преодолевают плацентарный барьер и должны использоваться для индукции созревания легких плода в преждевременных родах.

Преднизолон следует использовать в соответствии с тяжестью симптомов заболевания, однако в дозах, не превышающих 20 мг/сут, поскольку это может быть связано с развитием гестационного диабета, преэклампсии, повышением АД и преждевременным излитием околоплодных вод. Применение ГКС в периконцепционном периоде ассоциируется с повышенным риском возникновения у плода врожденной расщелины губы и нёба (в 1,7 раза).

Прием азатиоприна в дозе, не превышающей 2 мг/кг/сут, считается безопасным во время беременности, хотя отмечалась его связь с задержкой внутриутробного развития плода и большей частотой выкидышей.

В связи с повышенным риском развития тромбоза у женщин с нефротическим синдромом во время беременности показано применение низких доз аспирина (100 мг/сут), независимо от наличия аФЛ. Метотрексат, ЦФ, ММФ, лефлуномид, иАПФ, БРА и производные кумарина являются лекарственными средствами с доказанным тератогенным риском, поэтому в идеале их прием должен быть прекращен не менее чем за 3 месяца до зачатия.

Лечение поражения ЦНС

Психоневрологические проявления являются наименее изученными и, возможно, одни из самых распространенных проявлений СКВ. Только в 1999 г. эксперты ACR предложили классификацию и дефиниции 19 наиболее изученных проявлений поражения центральной и периферической нервной системы у пациентов с СКВ.

Для подтверждения поражения ЦНС при СКВ необходимо привлекать специалистов неврологов и психиатров, проводить специальные исследования: ЭЭГ, МРТ головного и спинного мозга.

При развитии тяжелых, жизнеугрожающих состояний при поражении ЦНС: судороги, перечный миелит, неврит зрительного нерва, цереброваскулит – рекомендуется незамедлительно начать проведение интенсивной терапии: инфузии ЦФ по 1000–500 мг и 6-метил-

преднизолона по 1000 мг несколько дней подряд с последующим назначением ГКС внутрь 0,5–1,0 мг/кг/сут.

При развитии комы, сопора, прогрессирующего миелита, наличии высокого уровня анти-тел к дЦДНК и/или криоглобулинов в сыворотке крови показано применение плазмафереза, ежедневно или через день, с эксфузией 20–30 мл/кг веса плазмы. Назначение внутривенного иммуноглобулина в дозах 0,5–1,0 г/кг рекомендуется после окончания процедур плазмафереза.

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

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

Хирургические методы лечения СКВ:

- трансплантация почки;
- трансплантация стволовых клеток.

Профилактика СКВ:

- первичная отсутствует;
- вторичная – профилактика обострений (адекватная патогенетическая терапия);
- третичная – профилактика и лечение осложнений (АГ, ХПН, ХСН, асептический некроз, стероидный сахарный диабет, катаракта и т. д.).

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Эпидемиология

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний в детском возрасте. Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. На территории Республики Беларусь распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 38,6 на 100 тыс. детского населения. Чаще ЮИА болеют девочки.

Определение

Ювенильный идиопатический артрит определяется как артрит неустановленной этиологии, возникший до 18-летнего возраста, присутствующий в течение 6 недель, при исключении других заболеваний суставов.

Классификация

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ювенильный идиопатический артрит включен в рубрику M08:

- M08.0 – Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ-);
- M08.1 – Юношеский анкилозирующий спондилит;
- M08.2 – Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом;
- M08.3 – Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный);
- M08.4 – Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит;
- M08.8 – Другие ювенильные артриты;
- M08.9 – Юношеский артрит неуточненный.

В настоящий момент общепринятой считается Классификация ювенильного идиопатического артрита Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR 2007), которая состоит из 6 различных взаимоисключающих категорий, определенных в клинических и лабораторных показателях: системный артрит, олигоартрит, полиартрит РФ-позитивный, полиартрит РФ-негативный, энзезит-связанный артрит, псориатический артрит (ПсА) и седьмая категория, недифференцированный артрит.

Системный артрит определяется как артрит с повторяющейся лихорадкой неизвестного происхождения (исключая инфекционные, неопластические, аутоиммунные или моногенные аутовоспалительные заболевания), которая зарегистрирована как ежедневная (лихорадка, которая повышается до $\geq 39^{\circ}\text{C}$ один раз в день и возвращается к $\leq 37^{\circ}\text{C}$ между пиками лихорадки) в течение минимум 3 дней подряд и повторяется в течение как минимум 2 недель и сопровождается двумя или более из нижеперечисленных признаков:

- мимолетная (нефиксированная) эритематозная сыпь;
- серозит;
- генерализованное увеличение лимфатических узлов, и/или гепатомегалия, и/или спленомегалия.

Полиартрит серонегативный определяется при поражении пяти и более суставов в течение первых шести месяцев заболевания, РФ – отрицательный.

Полиартрит серопозитивный определяется при поражении пяти и более суставов в течение первых шести месяцев заболевания при наличии положительного РФ в двух тестах на протяжении 3 месяцев или не менее 1 положительного теста на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Олигоартрит определяется при наличии артрита 1–4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания.

Энтезит-связанный артрит определяется при наличии артрита (чаще олигоартрита) и энте-зита плюс наличие более 3 месяцев воспалительных болей в спине и сакроилеита при визуализации, или артрита и энтеозита в сочетании с двумя из следующих признаков:

- болезненность в области крестцово-подвздошных сочленений;
- воспалительные боли в спине;
- наличие HLA-B27;
- семейный анамнез, свидетельствующий о наличии подтвержденных врачами HLA-B27-ассоциированных заболеваний у родственников I степени родства;
- передний увеит, сопровождающийся болью, покраснением глаз, светобоязнью.

Такой вариант ювенильного артрита может быть ранней стадией ювенильного спондило-артрита, для выявления которого требуется рентгенологическое подтверждение поражения крестцово-подвздошных сочленений или данные МРТ, позволяющие выявить сакроилеит в более ранние сроки.

Псориатический артрит определяется при наличии артрита и кожного псориаза или при наличии артрита и двух из перечисленных симптомов:

- дактилит;
- изменения ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
- семейный псориаз, подтвержденный дерматологом у родственников I степени родства.

Недифференцированный артрит определяется при наличии артрита в течение 6 недель и более, который не соответствует ни одной из предыдущих категорий классификации или отвечает критериям более чем одной категории.

За последние 20 лет накоплено все больше свидетельств того, что некоторые из этих категорий выглядят довольно однородными и присутствуют как у детей, так и у взрослых, другие являются неоднородными и требуют уточнения.

Системный ЮИА характеризуется аутовоспалительным фенотипом с его эквивалентом у взрослого человека, называемым «болезнь Стилла». РФ-позитивный полиартрит представляет собой детский эквивалент РФ-позитивного взрослого ревматоидного артрита (РА), а энтеозит-связанный артрит является формой недифференцированного спондилоартрита взрослых.

Диагностика ЮИА

Обязательная диагностика включает:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, общего билирубина, мочевины, глюкозы, электролитов, СРБ, АсАТ, АлАТ;
- иммунологическое исследование крови: определение РФ, АЦЦП (после консультации врача-ревматолога однократно при верификации диагноза);
- исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; Anti-HB core; Anti-HCV однократно перед назначением цитостатических иммунодепрессантов);
- рентгенография пораженных суставов;
- рентгенография органов грудной полости;
- кожная пробы с туберкулином (реакция Манту);
- ЭКГ.

Дополнительная диагностика включает:

- биохимическое исследование крови: определение концентрации креатинина, мочевой кислоты, ЛДГ, КФК, ЩФ, амилазы, содержания ферритина в сыворотке крови, холестерина, липидного спектра крови;
- прокальцитониновый тест;
- иммунологическое исследование крови: определение сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG, АСЛ-О, АНФ, антитела к двусpirальной ДНК, антитела к кардиолипинам, b2-гликопротеину, комплемент (фракции C3 и C4);

- иммунофенотип лимфоцитов (для исключения иммунодефицитного состояния);
- исследование коагуляционного гемостаза;
- определение маркеров костного ремоделирования: остеокальцин, ионизированный кальций;
- исследование синовиальной жидкости;
- молекулярно-биологическое исследование крови, синовиальной жидкости, эпителиальных клеток уретры и конъюнктивы на наличие фрагментов ДНК *Chlamidia trachomatis* методом ПЦР;
- определение антител классов IgA, IgM, IgG к *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Chlamidia trachomatis*, *Chlamidia psittaci*, *Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в крови;
- определение антител классов M и G к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барр, вирусу простого герпеса I и II типов в крови;
- молекулярно-биологическое исследование крови, слюны, мочи на вирусы;
- молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*);
- определение в сыворотке крови антител классов IgM, IgG к *Borrelia burgdorferi*;
- бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;
- пункция костного мозга;
- ЭхоКГ;
- комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов, включая УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов;
- ЭГДС с обязательной биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ультразвуковое исследование пораженных суставов;
- КТ пораженных суставов;
- МРТ пораженных суставов при длительности болезни менее 6 месяцев;
- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию;
- сцинтиграфия костей (при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА);
- диаскинест;
- артроскопия – только при наличии строгих показаний;
- консультации врачей-специалистов: врача – травматолога-ортопеда, врача-офтальмолога; врача-гематолога или врача-онколога (при наличии оссалгий или упорных артрапагий, гематологических нарушений или тяжелом общем состоянии); врача-фтизиатра (при наличии положительной туберкулиновой пробы, лимфаденопатии); врача-иммунолога (при подозрении на иммунодефицитное состояние); врача-генетика (при наличии множественных малых аномалий развития, синдрома дисплазии соединительной ткани); врача-эндокринолога (при нарушении роста ребенка, развитии синдрома Кушинга).

Для оценки степени активности заболевания используют Индекс JADAS – Juvenile Arthritis Disease Activity Score, который существует в трех версиях, в зависимости от числа суставов, оцениваемых в момент исследования – 71, 27 или 10. Во всех трех версиях врачом оценивается заболевание по шкале ВАШ (0–10 см), общая оценка пациента родителями по шкале ВАШ (0–10 см), число активных суставов и нормализованный показатель СОЭ, рассчитанный по формуле: $(СОЭ, \text{мм}/\text{час} - 20) / 10$, при этом СОЭ $<20 \text{ мм}/\text{час}$ приравнивается к 0, а СОЭ $>120 \text{ мм}/\text{час}$ приравнивается к 120. Шкала СОЭ соответствует 0–10. Индекс JADAS представляет собой сумму перечисленных четырех показателей. Значения индекса могут колебаться в диапазоне от 0 до 101, 57 и 40 (соответственно).

Степень активности ЮИА

	JADAS71	JADAS27	cJADAS10
Олигоартрит			
Неактивная болезнь	≤1	≤1	≤1
Низкая активность	≤2	≤2	≤1,5
Средняя активность	2,1–4,2	2,1–4,2	1,51–4
Высокая активность	>4,2	>4,2	>4
Полиартрит			
Неактивная болезнь	≤1	≤1	≤1
Низкая активность	≤3,8	≤3,8	≤2,5
Средняя активность	3,9–10,5	3,9–8,5	2,51–8,5
Высокая активность	>10,5	>8,5	>8,5

При проведении рентгенологического исследования суставов выделяют следующие стадии анатомических изменений (по Штейнбрекеру):

I стадия – расширение суставной щели, эпифизарный остеопороз;

II стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, появление ячеистости, узурации внутрисуставных структур, сужение суставной щели, единичные эрозии;

III стадия – значительное сужение суставной щели, деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах;

IV стадия – критерии III стадии + фиброзный или костный анкилоз.

При оценке функциональной активности суставов выделяют 4 функциональных класса:

I класс – функциональная способность суставов сохранена;

II класс – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;

III класс – ограничение функциональной способности суставов сопровождается ограничением способности к самообслуживанию;

IV класс – ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Формулировка диагноза ЮИА включает:

- нозологию, клиническую форму заболевания;
- степень активности;
- рентгенологическую стадию;
- функциональный класс;
- осложнения.

Примеры формулировки диагноза:

1. Юношеский артрит с системным началом (системный ювенильный артрит), низкая активность, рентгенологическая стадия II, функциональный класс I.
2. Юношеский полиартрит серонегативный, высокая активность, рентгенологическая стадия III, функциональный класс II.
3. Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный, средняя активность, рентгенологическая стадия II, функциональный класс II.
4. Пауциартикулярный юношеский артрит (олигоартикулярный ювенильный артрит), неактивная фаза, рентгенологическая стадия 0, функциональный класс I.

Критерии неактивного заболевания и клинической ремиссии ЮИА

- Отсутствие суставов с активным воспалением.
- Отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, обусловленных ЮИА.
- Отсутствие активногоuveита.
- Нормальные СОЭ или СРБ (если оценивались оба показатели, оба должны быть нормальными).

Факторы неблагоприятного прогноза

Вариант ЮИА	Факторы неблагоприятного прогноза
Системный артрит без активного суставного синдрома	Активные системные проявления заболевания в течение 6 месяцев (лихорадка, высокие лабораторные показатели); необходимость в повторном назначении системных ГКС
Системный артрит с активным суставным синдромом без активных системных проявлений	Поражение тазобедренных суставов; деструкция суставов по данным рентгенологического обследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей)
Ювенильный ревматоидный артрит серопозитивный, ювенильный полиартрит серонегативный	Поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника; положительный РФ; АЦЦП; деструкция суставов по данным рентгенологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей)
Пауциартикулярный (олигоартикулярный) ювенильный артрит	Поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника; поражение голеностопного или лучезапястного сустава и значительное или продолжительное повышение лабораторных показателей; деструкция суставов по данным рентгенологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей)

- Общая оценка активности заболевания врачом, свидетельствующая об отсутствии активного заболевания.
- Клиническая ремиссия на лекарственной терапии – критерии клинической ремиссии должны быть выполнены в течение по крайней мере 6 месяцев подряд на фоне медикаментозной терапии.
- Клиническая ремиссия в отсутствие лекарственной терапии – критерии клинической ремиссии должны быть выполнены в течение по крайней мере 12 месяцев подряд при отсутствии терапии любыми препаратами для лечения артрита.

Лечение ювенильных артритов

Лечение ЮИА зависит от формы и характера течения заболевания. Цели терапии:

- подавление воспалительной и иммунологической активности процесса,
- купирование системных проявлений и суставного синдрома,
- сохранение функциональной способности суставов,
- предотвращение или замедление деструкции суставов, инвалидизации пациентов,
- достижение ремиссии,
- повышение качества жизни больных,
- минимизация побочных эффектов терапии.

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лонгет противопоказана, так как способствует развитию контрактур, мышечной атрофии, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза.

Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Нежелательны бег, прыжки, активные игры. рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Ограничить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

Лечебная физкультура. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов – тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В период

развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение пациента без костылей противопоказано. Лечебная физкультура проводится в соответствии с индивидуальными возможностями пациента.

Диета. Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза. У пациентов с синдромом Кушинга целесообразно ограничение потребления углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета.

Показания к госпитализации:

- развитие системных проявлений (лихорадка, поражение сердца, легких);
- выраженное обострение суставного синдрома;
- подбор иммуносупрессивных препаратов;
- отсутствие эффекта при амбулаторном лечении обострения;
- присоединение интеркуррентной инфекции;
- наличие сомнений в правильности установленного диагноза.

В настоящее время в лечении ЮИА используется агрессивная тактика в самом начале болезни (2-3-4 препарата или метода их введения, с последующей отменой до одного базисного препарата поддержания). В случае точной постановки диагноза прогрессирующего течения ЮИА, терапия должна быть «опережающей», т. е. включать в себя «базисные» средства, влияющие на прогрессирование.

Схемы лечения пациентов с ЮИА

Лечение системного варианта ЮИА

Лекарственные средства и режим дозирования	Условия назначения
Ибупрофен, или напроксен, или диклофенак, или нимесулид, или мелоксикам	При низкой активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, при наличии лихорадки и болевого синдрома
Пульс-терапия преднизолоном из расчета 10–20 мг/кг массы тела на одно введение (но не более 500 мг на одно введение) в течение 3–5 последовательных дней с последующим переводом на прием внутрь в дозах 0,2–0,5 мг/кг массы тела в сутки, но не более 15–20 мг в сутки и с постепенным снижением дозы преднизолона до 1,25–2,5 мг в сутки 1 раз в неделю до поддерживающей дозы 0,1 мг/кг массы тела с последующей отменой при достижении ремиссии	После исключения онкологической патологии при опасных для жизни системных проявлениях (кардит, пневмонит, васкулит)
Омепразол 10–20 мг в сутки	При наличии факторов риска желудочно-кишечных осложнений на период приема НПВЛС и ГК
Тоцилизумаб внутривенно капельно 1 раз в 2 недели из расчета 12 мг/кг на введение детям с массой тела менее 30 кг и 8 мг/кг на введение детям с массой тела 30 кг и более или тоцилизумаб в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели детям с весом менее 30 кг и 1 раз в неделю детям с весом более 30 кг	При отсутствии стойкого суставного синдрома на ранних стадиях болезни
Тоцилизумаб в сочетании с метотрексатом из расчета 15 мг/м ² на введение 1 раз в неделю внутримышечно или подкожно	При наличии стойкого суставного синдрома
Адалимумаб детям с массой тела менее 30 кг в разовой дозе 20 мг 1 раз в 2 недели подкожно, детям с массой тела более 30 кг – 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно	В случае ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артите на фоне отмены лечения тоцилизумабом

**Национальные рекомендации
по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями**

Окончание таблицы

Лекарственные средства и режим дозирования	Условия назначения
Фолиевая кислота 1 мг в сутки внутрь	При приеме метотрексата вне дней его приема
Циклоспорин 3,5–5 мг/кг в сутки	При неэффективности высоких доз метотрексата и (или) появлении побочных эффектов, для лечения синдрома активации макрофагов при системном ЮРА, для лечения ревматоидного увеита
Бетаметазон внутрисуставно после консультации врача-ревматолога не чаще 2–3 раз в год в один сустав: 7 мг (1,0 мл) в коленные, плечевые и голеностопные суставы; 3,5–4,9 мг (0,5–0,7 мл) в локтевые и лучезапястные суставы; 0,7–1,4 мг (0,1–0,2 мл) в межфаланговые и пястно-фаланговые суставы; не рекомендуется введение в тазобедренные суставы (могут спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)	Активный синовит в остром периоде с выраженным эксудативными и болевыми явлениями при отсутствии положительной динамики суставного синдрома на фоне общей противоревматической терапии

Лечение олигоартикулярного ЮИА

Лекарственные средства и режим дозирования	Условия назначения
Ибупрофен, или напроксен, или диклофенак, или нимесулид, или мелоксикам	В виде монотерапии без внутрисуставных инъекций при низкой активности заболевания, при отсутствии контрактур и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, при активном артите вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза длительность монотерапии не более 2 месяцев
Омепразол 10–20 мг в сутки	При наличии факторов риска желудочно-кишечных осложнений на период приема НПВЛС
Бетаметазон внутрисуставно после консультации врача-ревматолога не чаще 2–3 раз в год в один сустав: 7 мг (1,0 мл) в коленные, плечевые и голеностопные суставы; 3,5–4,9 мг (0,5–0,7 мл) в локтевые и лучезапястные суставы; 0,7–1,4 мг (0,1–0,2 мл) в межфаланговые и пястно-фаланговые суставы; не рекомендуется введение в тазобедренные суставы (может спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)	Активный синовит в остром периоде с выраженным эксудативными и болевыми явлениями при отсутствии положительной динамики суставного синдрома на фоне общей противоревматической терапии
Метотрексат 10–15 мг/м ² площади поверхности тела 1 раз в неделю внутрь, подкожно или внутримышечно	При высокой активности заболевания и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается сразу при установлении диагноза без предшествующей терапии (НПВЛС, ГК внутрисуставно); при высокой активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, а также при средней активности и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается сразу после внутрисуставного введения ГК; при средней активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, а также при низкой активности и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается после повторных внутрисуставных инъекций ГК

Окончание таблицы

Лекарственные средства и режим дозирования	Условия назначения
Фолиевая кислота 1 мг в сутки внутрь	При приеме метотрексата вне дней его приема
Ададимумаб детям с массой тела менее 30 кг в разовой дозе 20 мг 1 раз в 2 недели подкожно, детям с массой тела более 30 кг – 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно или тоцилизумаб внутривенно капельно 1 раз в 4 недели из расчета 12 мг/кг на введение детям с массой тела менее 30 кг и 8 мг/кг на введение детям с массой тела 30 кг и более, тоцилизумаб в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели детям с весом более 30 кг и 1 раз в 3 недели детям с весом менее 30 кг	При неэффективности метотрексата через 3 месяца и (или) его непереносимости при сохранении высокой и средней активности заболевания и наличии факторов неблагоприятного прогноза

Лечение полиартрикулярного варианта ЮРА

Лекарственные средства и режим дозирования	Условия назначения
Ибuproфен, или напроксен, или диклофенак, или нимесулид, или мелоксикам	В виде монотерапии не более 2 месяцев
Бетаметазон внутрисуставно после консультации врача-ревматолога не чаще 2–3 раз в год в один сустав: 7 мг (1,0 мл) в коленные, плечевые и голеностопные суставы; 3,5–4,9 мг (0,5–0,7 мл) в локтевые и лучезапястные суставы; 0,7–1,4 мг (0,1–0,2 мл) в межфаланговые и пястно-фаланговые суставы; не рекомендуется введение в тазобедренные суставы (может спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)	Активный синовит в остром периоде с выраженным экссудативными и болевыми явлениями при отсутствии положительной динамики суставного синдрома на фоне общей противоревматической терапии
Метотрексат 10–15 мг/м ² площади поверхности тела 1 раз в неделю внутрь, подкожно или внутримышечно	При высокой активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, а также при средней активности заболевания и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается сразу при установлении диагноза; при средней активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, а также при низкой активности и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается через 1–2 месяца лечения НПВС
Циклоспорин 3,5–5 мг/кг в сутки	При неэффективности высоких доз метотрексата и (или) появлении побочных эффектов, для лечения ревматоидногоuveита
Сульфасалазин 25–50 мг/кг в сутки внутрь в 2 приема	При наличии побочных эффектов или непереносимости метотрексата, пациентам с риском формирования одного из вариантов спондилоартиита, особенно при HLA-B27-ассоциированном ЮРА у мальчиков
Гидроксихлорохин 100–200 мг в сутки внутрь	В случае непереносимости метотрексата, сульфасалазина, на фоне низкой активности ЮА

Окончание таблицы

Лекарственные средства и режим дозирования	Условия назначения
Фолиевая кислота 1–3 мг в сутки внутрь Адалимумаб детям с массой тела менее 30 кг в разовой дозе 20 мг 1 раз в 2 недели подкожно, детям с массой тела более 30 кг – 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно или этанерцепт 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в неделю или 0,8 мг/кг 1 раз в неделю или тоцилизумаб внутривенно капельно 1 раз в 4 недели из расчета 12 мг/кг на введение детям с массой тела менее 30 кг и 8 мг/кг на введение детям с массой тела 30 кг и более, тоцилизумаб в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели детям с весом более 30 кг и 1 раз в 3 недели детям с весом менее 30 кг	При приеме метотрексата вне дней его приема При неэффективности метотрексата через 3 месяца и (или) его непереносимости при сохранении высокой и средней активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза
Преднизолон из расчета 0,25 мг/кг в сутки, но не более 15–20 мг в сутки внутрь до достижения эффекта с последующим постепенным снижением дозы по 1,25–2,5 мг/сут преднизолона (1–2 мг/сут метилпреднизолона) в неделю до полной отмены	В сочетании с перечисленными выше методами лечения в качестве бридж-терапии
Омепразол 10–20 мг в сутки	При наличии факторов риска желудочно-кишечных осложнений на период приема НПВЛС и ГКС

Лечение артрита с энтезитом

Лекарственные средства и режим дозирования	Условия назначения
Ибuproфен, или напроксен, или диклофенак, или нимесулид, или мелоксикам	В виде монотерапии без внутрисуставных инъекций ГК не более 2 месяцев: при низкой активности заболевания, при отсутствии контрактур в суставах, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза
Омепразол 10–20 мг в сутки	При наличии факторов риска желудочно-кишечных осложнений на период приема НПВЛС и ГК
Бетаметазон внутрисуставно после консультации врача-ревматолога не чаще 2–3 раз в год в один сустав: 7 мг (1,0 мл) в коленные, плечевые и голеностопные суставы; 3,5–4,9 мг (0,5–0,7 мл) в локтевые и лучезапястные суставы; 0,7–1,4 мг (0,1–0,2 мл) в межфаланговые и пястно-фаланговые суставы; не рекомендуется введение в тазобедренные суставы (может спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)	Активный синовит в остром периоде с выраженным экссудативными и болевыми явлениями при отсутствии положительной динамики суставного синдрома на фоне общей противоревматической терапии
Сульфасалазин 25–50 мг/кг массы тела в сутки внутрь в 2 приема	При неэффективности НПВЛС, после первой внутрисуставной инъекции ГК, при средней или высокой активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза
Метотрексат 10–15 мг/м ² площади поверхности тела 1 раз в неделю внутрь, подкожно или внутримышечно	При неэффективности сульфасалазина через 3 месяца

Окончание таблицы

Лекарственные средства и режим дозирования	Условия назначения
Фолиевая кислота 1 мг в сутки внутрь	При приеме метотрексата вне дней его приема
Адалимумаб детям с массой тела менее 30 кг в разовой дозе 20 мг 1 раз в 2 недели подкожно, детям с массой тела более 30 кг – 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно или этанерцепт 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в неделю или 0,8 мг/кг 1 раз в неделю	При неэффективности метотрексата через 3 месяца и (или) его непереносимости при сохранении высокой активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, а также при средней степени активности и наличии факторов неблагоприятного прогноза; при неэффективности метотрексата через 6 месяцев и сохранении средней степени активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза; при неэффективности сульфасалазина через 3 месяца и сохранении высокой или средней степени активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты, используемые в детской практике, и рекомендуемые дозы

Лекарственное средство	Доза, мг/кг в сутки	Максимальная суточная доза (мг)	Кратность приемов
Ибuproфен	20–40	800–1200	2–4
Напроксен	15–20	750	2
Индометацин	1–2	100	2–3
Диклофенак натрия	2–3	100	2–3
Нимесулид	5	250	2–3
Мовалис	0,3–0,5	15	1

Диспансеризация и реабилитация детей с ЮИА

Основные задачи ревматолога в поликлинических условиях: закрепить эффект терапии, подавляющей активность процесса, поддержать клинико-иммунологическую ремиссию, определить и реализовать пути реабилитации функциональных нарушений, имеющихся у ребенка.

Эти задачи решаются при проведении общего комплекса мероприятий, индивидуально подбираемых для каждого пациента, страдающего ЮИА, так как они зависят от возраста ребенка, формы и длительности болезни, характера нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата.

Ведение пациентов с ЮИА в амбулаторно-поликлинических условиях должен осуществлять детский ревматолог, детский кардиоревматолог или врач-педиатр, прошедший цикл тематического усовершенствования по детской ревматологии, с учетом рекомендаций специализированного ревматологического отделения.

Всем детям с ЮИА оформляют инвалидность. Пациентам с системными вариантами ЮИА показано обучение на дому для избегания контактов с инфекциями, которые могут спровоцировать обострение системных проявлений. Детям с полиартритом и олигоартритом обучение на дому показано в периоды обострения. Во время посещения школы запрещают занятия физкультурой в общей группе. Необходимы занятия ЛФК.

Прогноз ЮИА

При системных вариантах ЮИА у половины детей прогноз достаточно благоприятный: можно добиться ремиссии продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, поддерживая ее соответствующей базисной терапией в комбинации с симптоматическим лечением и реабилитационными мероприятиями. Однако несмотря на это, обострение ЮИА может развиться спустя годы стойкой ремиссии. У 1/3 пациентов отмечается непрерывно-рецидивирующее течение болезни. Наиболее неблагоприятный прогноз у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, получающих длительную глюкокортикоидную терапию.

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) представляют собой группу редких системных аутоиммунных заболеваний, включающую 4 основных подтипа – полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), аутоиммунную некротизирующую миопатию и миозит с включениями. ПМ и ДМ могут быть как самостоятельными нозологическими формами, так и сочетаться с другими системными заболеваниями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями.

Распространенность и частота варьируют в различных популяциях, это зависит от взгляда на критерии включения. Согласно общепринятым эпидемиологическим исследованиям заболеваемость ПМ/ДМ составляет 1,4–5,9 случая на 100 тыс. человек с преобладанием женщин (1,5–3 : 1). Миозит с включениями, напротив, наиболее часто встречается у мужчин в возрасте старше 50 лет. Заболеваемость ИВМ имеет бимодальное возрастное распределение с пиками в 5–15 (ювенильный ДМ) и 45–55 лет.

Идиопатические воспалительные миопатии – группа редких аутоиммунных гетерогенных заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся воспалительным поражением по-перечнонаполовинной мускулатуры и кожи, развитием органной патологии.

МКБ-10:

М33 Дерматополимиозит:

- М33.0 Юношеский дерматомиозит.
- М33.1 Другие дерматомиозиты.
- М33.2 Полимиозит.
- М33.9 Дерматополимиозит неуточненный.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Дерматомиозит (ДМ), включая:
 - a) классический ДМ, в том числе, возможно, связанный с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) и злокачественными опухолями;
 - b) ювенильный дерматомиозит (ЮДМ);
 - c) клинический амиопатический ДМ (clinical amyopathic dermatomyositis (CADM)).
2. Полимиозит (ПМ), включая:
 - a) классический ПМ;
 - b) неспецифические или перекрестные (overlap) миозиты, связанные с СЗСТ.
3. Аутоиммунная некротизирующая миопатия, связанная с новообразованиями, использованием статинов и СЗСТ.
4. Спорадический миозит с включениями (inclusion body myositis – IBM).

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ПМ/ДМ (Bohan, Peter, 1975)

1. Симметричная слабость проксимальных отделов конечностей, обычно прогрессирующая.
2. Морфологические изменения, свидетельствующие о миозите: некроз мышечных волокон I и II типа, фагоцитоз, дегенерация и регенерация мышечных волокон с изменением их размеров, наличие эндомизиальных, перимизиальных, периваскулярных и интерстициальных мононуклеарных клеток.
3. Повышение уровня мышечных ферментов в сыворотке крови: КФК, альдолазы, ЛДГ, трансаминаз (АСТ, АЛТ).

4. Электромиографические признаки воспалительной миопатии – триада: короткие, низкоамплитудные, полифазные потенциалы двигательных единиц; потенциалы фибрилляции в состоянии мышечного расслабления; высокочастотные повторяющиеся разряды.
5. Характерные для ДМ кожные изменения.
Достоверный ПМ – п. 1–4.
Вероятный ПМ – 3 из п. 1–4.
Возможный ПМ – 2 из п. 1–4.
Достоверный ДМ – сыпь + 3 любых критерия.
Вероятный ДМ – сыпь + 2 любых критерия.
Возможный ДМ – сыпь + 1 любой критерий.

Предложенные диагностические критерии миозита с включениями (ENMC WORKSHOP 2011)

Клинические и лабораторные черты	Классификация	Патоморфология
Длительность симптомов >12 месяцев. Возраст на начало заболевания >45 лет. Слабость разгибателей колена больше либо равна слабости сгибателей бедер и/или слабость сгибателей пальцев больше слабости мышц, отводящих плечо. Сывороточный уровень КФК повышен не более чем в 15 раз от верхней границы нормы	Клинически определенный миозит с включениями	Воспалительные эндомизиальные инфильтраты и очерченные вакуоли и отложения белка (амилоида или других белков) или филаменты 15–18 нм
Длительность симптомов >12 месяцев. Возраст на начало заболевания >45 лет. Слабость разгибателей колена больше либо равна слабости сгибателей бедер и слабость сгибателей пальцев больше слабости мышц, отводящих плечо. Сывороточный уровень КФК повышен не более чем в 15 раз от верхней границы нормы	Клинически определенный миозит с включениями	Один или более признаков из: воспалительные эндомизиальные инфильтраты, или ↑ МНС 1, или очерченные вакуоли, или отложения белка (амилоида или других белков) или филаменты 15–18 нм
Длительность симптомов >12 месяцев. Возраст на начало заболевания >45 лет. Слабость разгибателей колена больше либо равна слабости сгибателей бедер или слабость сгибателей пальцев больше слабости мышц, отводящих плечо. Сывороточный уровень КФК повышен не более чем в 15 раз от верхней границы нормы	Возможный миозит с включениями	Один или более признаков из: воспалительные эндомизиальные инфильтраты, или ↑ МНС 1, или очерченные вакуоли, или отложения белка (амилоида или других белков) или филаменты 15–18 нм

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АНТИСИНТЕАЗНОГО СИНДРОМА
Большие критерии

- Интерстициальное поражение легких (не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарственных средств).
- ПМ/ДМ (по критериям Bohan, Peter, 1975).

Малые критерии

- Артриты.
- Феномен Рейно.
- «Рука механика».

Присутствие антител к аминоацил-тРНК-синтетазам плюс 2 больших критерия или 1 больший критерий и 2 малых критерия.

ПОДТИПЫ ИВМ

Дерматомиозит (ДМ) – характеризуется симметричной мышечной слабостью проксимальных отделов конечностей, шеи, глоточных мышц, мышц голосовых связок (дифагией, дисфонией) в сочетании с кожными изменениями: параорбитальной гелиотропной сыпью, эритемой/папулами Готтрана, реже кальцификацией мягких тканей.

Морфология: некроз, фагоцитоз, регенерация, перифасцикулярная атрофия (50–90%); воспалительные перифасциальные периваскулярные инфильтраты, эндотелиальная гиперплазия с тубулоретикулярными структурами; облитерация капилляров.

Полимиозит (ПМ) – характеризуется симметричной мышечной слабостью проксимальных отделов конечностей, шеи, глоточных мышц, мышц голосовых связок (дисфагией, дисфонией) и, как правило, подострым началом.

Морфология: CD8+ лимфоцитарная инвазия ненекротизированных мышечных волокон, экспрессирующих HLA I класса гистосовместимости.

Ювенильный дерматомиозит – ДМ, развивающийся до 18 лет.

Миозит, ассоциирующийся с СЗСТ (overlap-синдромы):

- наиболее часто ассоциируется с системным склерозом, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, первичным синдромом Шегрена, системными васкулитами;
- при сочетании с СС выявляются анти-PM/ScI антитела;
- характерно более быстрое развитие положительного эффекта меньших, чем при ДМ/ПМ, доз ГКС.

Миозит, ассоциированный с опухолями:

- чаще ДМ, чем ПМ;
- нет четкой ассоциации с опухолями определенной локализации;
- может дебютировать одновременно с опухолью или предшествовать манифестации злокачественного новообразования;
- наряду с классическими проявлениями мышечного синдрома нередко сочетается с дисфагией, резистентным к лечению кожным васкулитом;
- часто позитивность по anti-p155/140 антителам.

Клинический амиопатический дерматомиозит. Диагноз клинического амиопатического ДМ устанавливается в случае присутствия характерных кожных проявлений классического ДМ в течение не менее чем 6 месяцев, без клинических признаков мышечной слабости и повышения уровня КФК, при условии исключения терапии ГКС и иммуносупрессантами по крайней мере в течение 2 месяцев до появления сыпи или 6 месяцев после, а также предшествующего применения каких-либо препаратов, способствующих появлению ДМ-подобных изменений кожи. У этой категории пациентов высок риск развития быстро прогрессирующего интерстициального поражения легких и опухолей.

Гипомиопатический вариант ДМ. Характеризуется субклиническим поражением мышечной ткани: незначительным повышением уровня КФК, изменениями при проведении ЭМГ, МРТ или биопсии мышечной ткани.

В критериях ENMC (2004) впервые выделены как отдельные субтипы аутоиммунная некротизирующая миопатия (АНМ) и неспецифический миозит. Эти формы сохраняют все традиционные клинико-лабораторные признаки, но различаются гистологически.

Аутоиммунная некротизирующая миопатия (АНМ) – характеризуется множеством некротизированных мышечных волокон, скучными периваскулярными и перимизиальными скоплениями воспалительных клеток (или их полным отсутствием), отложением мембрано-атакующего комплекса на эндотелиальной мембране капилляров при малом количестве или отсутствии тубулоретикулярных структур.

АНМ помимо особенностей морфологической картины характеризуется ассоциацией с анти-SRP антителами (антителами против частиц сигнального распознавания).

Клиническое течение АНМ часто характеризуется быстрым прогрессированием мышечного поражения вплоть до полного обездвиживания в течение нескольких месяцев. Нередко отмечается развитие кардиомиопатии.

Начальный ответ на лечение ГКС удовлетворительный, однако быстро развивается резистентность к этому виду терапии, нередки также обострения заболевания при снижении доз ГКС. Эти особенности обуславливают необходимость раннего подключения иммунодепрессивных препаратов.

Неспецифический миозит. Для неспецифического миозита характерно присутствие периваскулярного, перимизиального воспалительного клеточного инфильтрата и небольшого количества CD8+ Т-клеточных инфильтратов в эндомизии, которые четко не окружают и не инвазируют мышечные волокна.

Сporадический миозит с включениями – отличается рядом особенностей:

- селективностью и асимметричностью поражения определенных групп мышц;
- более медленно прогрессирующей слабостью преимущественно дистальных отделов конечностей;
- ранней амиотрофией мышц, более заметной на недоминирующей стороне, глубоких сгибателей пальцев руки и четырехглавой мышцы;
- частым развитием признаков дисфагии;
- поражением дыхательной мускулатуры, которая является наиболее частой причиной смерти;
- сочетанием миопатических и нейропатических потенциалов при проведении ЭМГ;
- морфологически в развернутую фазу преобладают дегенеративные изменения и наличие вакуолей с ободком и нежными депозитами амилоида, обычно расположенными внутри или рядом с вакуолями;
- плохим ответом на терапию ГКС и иммунодепрессантами.

Антисинтетазный синдром:

- один из наиболее тяжелых вариантов ИВМ;
- характеризуется обнаружением антисинтетазных антител – анти-Jo-1, анти-PL-7, анти-PL-12 и др.;
- острое начало;
- конституциональный синдром (лихорадка, потеря массы тела);
- частое развитие ИПЛ, особенно у пациентов с позитивностью по анти-PL-7 и анти-PL-12 антителам;
- поражение кожи ладоней и пальцев кистей по типу «руки механика»;
- симметричный ревматоидоподобный неэрозивный артрит, синдром Рейно.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ

Поражение мышц – ведущий клинический признак болезни.

Симметричная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, сгибателей шеи (затруднения при умывании, причесывании, доставании предметов, находящихся выше уровня головы, подъеме с низкого стула, посадке в транспорт; невозможность оторвать голову от подушки и удерживать ее в вертикальном положении).

Патология мышц глотки, гортани, пищевода (дисфония, поперхивание, затруднение глаттания, приступы кашля). Нарушения глаттания могут приводить к аспирации жидкости и пищи, развитию аспирационных пневмоний.

Миалгии встречаются редко (у 25% пациентов), преимущественно на ранних этапах болезни.

Поражение дистальных групп мышц конечностей выражено в меньшей степени, чем проксимальных, и встречается преимущественно при миозите с включениями.

Поражение кожи:

Гелиотропная сыпь – лиловые или красные кожные высыпания или эритема на верхних веках и пространстве между верхним веком и бровью (симптом «лиловых очков»), часто в сочетании с отеком вокруг глаз. Сыпь может располагаться также на лице, на груди и шее

(V-образная), на верхней части спины и верхних отделах рук (симптом «шали»), животе, ягодицах, бедрах и голенях.

Симптом Готтрана – красные и розовые, иногда шелушиющиеся узелки и бляшки на коже в области разгибательных поверхностей суставов (чаще межфаланговых, пястно-фаланговых, локтевых и коленных).

«Рука механика» – покраснение, шелушение и трещины кожи ладоней и кончиков пальцев рук, часто сопровождающиеся болью. Изменения характерны для антисинтетазного синдрома.

Поражение суставов:

Артрит или артралгия встречаются на ранних этапах заболевания, могут предшествовать развитию мышечного синдрома. Характерным является симметричное поражение мелких суставов кистей и лучезапястных суставов, напоминающее суставной синдром при ревматоидном артите, реже встречается патология коленных, локтевых суставов. Артрит обычно имеет преходящий характер, быстро купируется при применении патогенетической терапии. Редко описывается развитие хронического деформирующего артрита без развития костных эрозий на рентгенограммах.

Поражение легких:

Является самым частым из органных поражений при ДМ/ПМ (80% случаев). Оно может опережать развитие мышечного синдрома или развиваться одновременно с ним. Присутствие признаков поражения легких на ранних этапах заболевания – фактор неблагоприятно прогноза.

Наиболее тяжелым вариантом патологии является интерстициальное поражение легких (ИПЛ) (встречается у 65% пациентов с ДМ/ПМ), которое встречается в виде 2 основных морфологических вариантов – обычной интерстициальной пневмонии и неспецифической интерстициальной пневмонии, последняя форма встречается чаще и характеризуется более благоприятным прогнозом и хорошим ответом на лечение ГК и иммунодепрессантами.

Причинами развития респираторных симптомов (одышки, кашля) могут быть и другие причины – слабость дыхательной мускулатуры и диафрагмы, гиповентиляционные и аспирационные пневмонии, артериальная легочная гипертензия. Развивающиеся при ДМ/ПМ нарушения функции дыхания носят рестриктивный характер.

Редкие клинические проявления:

- конституциональный синдром (лихорадка, потеря массы тела);
- синдром Рейно;
- кальциноз (подкожные или внутримышечные кальцинаты, чаще в местах травматизации);
- поражение сердца (синдромы сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, перикардит, субклинические ЭКГ-изменения);
- поражение ЖКТ (нарушения моторики, патология акта глотания, васкулит сосудов ЖКТ).

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА

Для оценки мышечной силы используют мануальное мышечное тестирование (ММТ). Результаты ММТ применяют для клинической оценки состояния пациента, а также для вычисления индексов активности ИВМ.

Измеряется мышечная сила следующих групп мышц:

- Проксимальные мышцы: трапециевидные, дельтовидные (средняя часть)*, двуглавые мышцы плеча*, большие ягодичные мышцы*, средние ягодичные мышцы*, подвздошно-поясничные мышцы, мышцы задней поверхности бедра, четырехглавые мышцы бедра*.
- Дистальные мышцы: разгибатели кисти*, сгибатели кисти, тыльные сгибатели стопы*, плюантарные сгибатели стопы.
- Аксиальные мышцы: сгибатели шеи*, разгибатели шеи.

Каждую группу мышц оценивают по 10-балльной шкале:

- 0 баллов – нет никакого сокращения мышцы;
- 1 балл – частичный объем движения в горизонтальной плоскости;

- 2 балла – полный объем движения в горизонтальной плоскости;
- 3 балла – частичное движение в вертикальной плоскости;
- 4 балла – полное движение с постепенным непроизвольным опусканием конечности;
- 5 баллов – пациент удерживает позицию без давления врача;
- 6 баллов – пациент удерживает позицию против легкого давления врача;
- 7 баллов – пациент удерживает позицию при давлении врача от легкого до умеренного;
- 8 баллов – пациент удерживает позицию при умеренном давлении врача;
- 9 баллов – пациент удерживает позицию при давлении врача от умеренного до сильного;
- 10 баллов – пациент удерживает позицию против сильного давления врача.

На основе проведенного тестирования возможно определение следующих видов счета:

- ММТ 8 – сумма 8 обозначенных звездочкой мышц при одностороннем тестировании (норма – 80 баллов). Используется наиболее часто в клинической оценке, поскольку требует небольших затрат времени.
- Проксимальный счет – сумма двустороннего тестирования проксимальных мышц (норма – 160 баллов).
- Дистальный счет – сумма двустороннего тестирования дистальных мышц (норма – 80 баллов).
- Аксиальный счет – сумма двустороннего тестирования мышц шеи (норма – 20 баллов).
- Общий счет (ММТ 24) – сумма аксиального, проксимального и дистального индексов (норма – 260 баллов).

Оценка активности заболевания

- Общая оценка активности по мнению врача – по ВАШ.
- Общая оценка активности по мнению пациента – по ВАШ.
- Общая функциональная оценка – по HAQ.
- Индекс MDAAT (Myositis Disease Activity Assessment Tool) – комбинированный индекс, оценивающий мышечную и внемышечную активность болезни, включающий MYOACT (Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales) (оценка поражения каждой из систем по ВАШ, модифицирован из индекса оценки активности васкулита) и MITAX (Myositis Intention to Treat Activity Index) (индекс активности болезни, который определяет необходимую интенсивность лечения, модифицирован из индекса активности СКВ – BILAG).

Определение индекса доступно по адресу: https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/myositis_disease_activity_assessment_tool_2009_pdf_format_508.pdf

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка параметров воспаления

Повышение СОЭ, СРБ и других белков острой фазы может отмечаться в активной фазе заболевания.

Оценка ферментов сыворотки крови

- Повышение КФК, миоглобина, ЛДГ, АСТ, АЛТ.
- Нередко уровни ферментов не повышаются при развитии заболевания или при его обострении.
- КФК – наиболее чувствительный маркер, уровни коррелируют с активностью мышечного синдрома, повышение содержания в сыворотке крови может предшествовать клиническим признакам обострения.

Иммунологические исследования

- Аутоантитела (аутоАТ) к различным внутриклеточным антигенам встречаются более чем у 80% пациентов с ПМ или ДМ; некоторые из них могут обнаруживаться при

других системных заболеваний соединительной ткани, другие – исключительно при различных формах ИВМ.

- Антинуклеарные антитела (АНА) обнаруживают у 24–60% пациентов с ДМ, 16–40% – с ПМ и у 20% пациентов с миозитом с включениями.
- Выделяют миозит-специфические (МСА) и миозит-ассоциированные АТ (МАА).
- МСА являются важными серологическими маркерами ПДМ и ассоциируются с конкретными формами ИВМ. Определение этих аутоАТ на ранних этапах течения ИВМ может быть полезным в прогнозировании течения заболеваний и ответа пациентов на лечение.
- К МСА относят АТ к аминоацил-тРНК-синтетазам (anti-ARS) – антисинтетазные АТ, АТ к Mi-2 АГ (anti-Mi-2), АТ к частицам сигнального распознавания (anti-SRP) и др.
- Обнаружение антисинтетазных АТ характерно для одного из наиболее неблагоприятных вариантов течения ИВМ – антисинтетазного синдрома. Эта патология включает, наряду с миозитом, артрит, синдром Рейно, поражение кожи ладоней и пальцев кистей по типу «руки механика», ИПЛ. Нередко характеризуется острым началом, выраженным конституциональным синдромом (лихорадкой, потерей массы тела). Прогноз при антисинтетазном синдроме определяет тяжесть поражения легких.
- МАА, встречаясь у половины пациентов с ИВМ, чаще всего ассоциируются с перекрестными (overlap) синдромами, прежде всего при перекресте поли/дерматомиозита (ПДМ) с системным склерозом, СКВ, синдромом Шегрена, смешанным заболеванием соединительной ткани. К МАА относят anti-SSA/Ro, anti-PM-Scl, anti-Ku и anti-U1 RNP АТ и др.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Игольчатая электромиография (иЭМГ)

- Используется для дифференциальной диагностики первично-мышечной и неврологической патологии, для определения локализации, наиболее информативной для взятия биопсии мышечной ткани (биопсия проводится с противоположной проведению ЭМГ стороны).
- Нормальная электрическая активность до назначения ГКС позволяет исключить диагноз ИВМ, за исключением пациентов с амиопатическими формами болезни.
- Является методом мониторирования эффективности лечения.
- При ИВМ выявляют уменьшение амплитуды и длительности потенциалов действия мышечных волокон, полифазию, псевдополифазию, спонтанную электрическую активность мышечных волокон (потенциалы фибрилляций и положительные острые волны).
- При миозите с включениями обнаруживают смешанные (миопатические и нейропатические) изменения.

МРТ мышечной ткани

- Обладает большей чувствительностью в диагностике мышечного воспаления по сравнению с УЗИ и КТ.
- Позволяет провести раннюю диагностику поражения мышц, дифференциальный диагноз между воспалительным отеком и мышечной атрофией с жировым замещением, выявить мышечное воспаление при амиопатическом ДМ, выявить признаки мышечного воспаления у пациентов с нормальной активностью КФК, нормальными результатами ЭМГ и мышечной биопсии.
- Позволяет выбрать более точное место для выполнения диагностической биопсии.
- Используется для мониторирования лечения.

Биопсия мышечной ткани – «золотой стандарт» диагностики ИВМ

- При ДМ наибольшее значение имеют гуморальные иммунные нарушения, связанные с отложением ИК в мелких сосудах, с активацией комплемента и развитием

васкулопатии, сопровождающейся воспалительной инфильтрацией скелетной мышцы (преобладают CD4+T-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты).

- При ПМ признаки васкулопатии и иммунокомплексного поражения сосудов отсутствуют, воспалительный инфильтрат представлен инвазией CD8+ Т-лимфоцитами ненекротизированных мышечных волокон, экспрессирующих антиген HLA I класса.
- Некротизирующая миопатия характеризуется преобладанием некроза мышечных волокон над воспалительной инфильтрацией.
- Спорадический миозит с включениями является уникальным сочетанием аутоиммунного воспаления с дегенеративными изменениями, выявляются вакуолизация и депозиты амилоида в мышечных волокнах.

Другие методы инструментального обследования

Рентгенологическое исследование легких:

- показано всем пациентам для оценки вовлечения в процесс легких;
- наиболее информативным является КТ высокого разрешения.

Исследование функции внешнего дыхания:

- при наличии ИПЛ преобладают изменения по рестриктивному типу.

Ультрасонография мышц:

- является вспомогательным неинвазивным методом диагностики поражения мышечной ткани и нервов;
- применяется для верификации миозита и для проведения дифференциальной диагностики.

Обследование, направленное на выявление злокачественных опухолей:

- в случае установления диагноза ПМ, и особенно ДМ, необходимо исключить вторичный паранеопластический генез патологии;
- при отсутствии клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных, позволяющих предполагать определенную локализацию опухолевого процесса, необходимо проводить скрининговый онкологический поиск – исключение злокачественных опухолей наиболее частых локализаций;
- при проведении скринингового онкологического поиска можно использовать лабораторные маркеры опухолевых заболеваний – определение онкомаркеров в сыворотке крови.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

1. Идиопатический дерматомиозит, хроническое течение, 2-я степень активности, периорбитальная эритема, полиартрит.
2. Идиопатический полимиозит, острое течение, 3-я степень активности, интерстициальный легочный фиброз, кардиомиопатия, полиморфная желудочковая экстрасистолия. ХСН ФК 2 (Н 1). ДН II.
3. Амиопатический дерматомиозит: гелиотропная сыпь, папулы Готтрана, интерстициальное поражение легких. ДН II.
4. Аутоиммунная некротизирующая миопатия с поражением мышц конечностей, вторичная кардиомиопатия, интерстициальный легочный фиброз. ХСН ФК 3 (Н IIA). ДН II.
5. Миозит с включениями: амиотрофия мышц дистальных отделов верхних конечностей, полиневропатия, дисфагия.
6. Идиопатическая воспалительная миопатия: антисинтетазный синдром с поражением кожи ладоней и пальцев кистей по типу «руки механика», интерстициальное поражение легких, артрит, синдром Рейно. ДН II.
7. Лимфома селезенки. Паранеопластический дерматомиозит.

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

1. Принадлежность пациента к таким подтипам ИВМ, как антисинтетазный синдром, миозит с включениями, аутоиммунная некротизирующая миопатия.
2. Острое течение заболевания в дебюте болезни.
3. Интерстициальное поражение легких в дебюте болезни.
4. Низкие показатели форсированной жизненной емкости легких ($\leq 60\%$ от должного значения) в начале болезни.
5. Повышение систолического давления в легочной артерии.
6. Дисфагия – риск аспирационной пневмонии.
7. Поздняя диагностика ИВМ – риск хронизации миозита с исходом в фиброз.
8. Язвенно-некротический васкулит, кожный зуд – риск выявления злокачественного новообразования.
9. Быстрое (<3 месяцев) нарастание клинической картины – риск выявления злокачественного новообразования.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения – достижение ремиссии заболевания (отсутствия клинико-лабораторной активности в течение ≥ 6 месяцев на фоне отмены терапии) или полного клинического ответа (отсутствия клинико-лабораторной активности в течение ≥ 6 месяцев на фоне терапии).

Общие рекомендации по терапии

- Лечение пациентов с ИВМ должны проводить врачи-ревматологи с привлечением врачей других специальностей.
- Избегать факторов, способных спровоцировать обострение болезни (инсоляция, контакты с инфекционными пациентами, вакцинация только по жизненным показаниям, физические и эмоциональные перегрузки).
- Исключить факторы, повышающие риск развития нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии ГКС: употребление глюкозосодержащих продуктов (риск стероидного СД), прием острой пищи (предотвращение язвенных осложнений).
- Избегать внутримышечных инъекций как возможной причины развития постинъекционных кальцинатов и ложноположительных результатов КФК.
- Профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза.

Методы лечения

Немедикаментозное лечение:

- адаптация к физической активности;
- профилактика травматизма;
- соблюдение диеты с достаточным содержанием кальция, витамина D;
- строгое исключение продуктов, содержащих углеводы.

Медикаментозное лечение:

Глюкокортикоиды. Основные принципы лечения:

- Раннее начало терапии (в течение первых 3 месяцев от дебюта болезни).
- Начальная доза не менее 1 мг/кг/сутки по преднизолону.
- Ежедневный прием ГКС. Суточную дозу ГКС в начале лечения следует разделить на 3 приема (оценка переносимости) с интервалом 2–4 часа в течение первой половины дня; затем перевести на однократный прием в ранние утренние часы.
- Оценка эффективности терапии проводится через 2–4 недели от начала терапии ГКС. Положительный эффект терапии расценивается при начавшемся снижении уровня КФК, АСТ, АЛТ, уменьшении интенсивности кожных проявлений, нарастании мышечной силы

и уменьшении воспалительной активности по данным иЭМГ. Отсутствие положительной динамики в течение 4 недель требует пересмотра диагноза.

- Снижение дозы ГКС не ранее чем через 3 месяца в случае нормализации КФК в сыворотке крови, исчезновения спонтанной активности при иЭМГ. Доза ГКС постепенно снижается на 1/4 дозы от исходной в месяц, в среднем на 1/2–1/4 таблетки в 7–10 дней до достижения поддерживающего уровня. Темп снижения зависит от исходной дозы ГКС и степени активности болезни. Чем ниже доза ГКС, тем медленнее ее снижение. При наличии тяжелых коморбидных заболеваний (инфекции, СД, АГ и др.) возможно более быстрое снижение дозы ГКС (по 2,5–5,0 мг в течение 3–5 дней).
- Поддерживающая доза ГКС индивидуальна, но не более 7,5 мг/сутки по преднизолону.
- Пульс-терапия ГКС у взрослых пациентов с ПМ/ДМ не является основополагающей и не служит поводом для применения меньших (неадекватных) доз ГКС, назначаемых внутрь, как в острый период болезни, так и при ее обострении. Проведение пульс-терапии ГКС (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно N 3) рекомендовано при наличии тяжелых резистентных форм, в случае дисфагии (риск аспирационной пневмонии) и развития системных проявлений (миокардита, ИПЛ).

Иммуносупрессивная терапия. Показания к назначению:

- принадлежность пациентов к клинико-иммунологическим подтипам ПМ/ДМ, особенность которых является заведомо плохой ответ на терапию ГКС: антисинтетазный синдром, аутоиммунная некротизирующая миопатия;
- язвенно-некротический васкулит;
- обострение заболевания при снижении дозы ГКС;
- стероидрезистентность у пациентов, ранее получавших неадекватно малые дозы ГКС;
- неэффективность ГКС в течение 3 месяцев;
- тяжелые побочные эффекты ГКС, лимитирующие назначение адекватной дозы ГКС (неконтролируемые СД или АГ, острая язва желудка, множественные остеопоротические переломы).

Традиционные иммуносупрессивные препараты, применяемые в лечении ПМ/ДМ:

- Метотрексат (МТ) 15–25 мг/неделю внутрь или парентерально (при недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального приема препарата, особенно в высоких дозах), позволяет быстро перевести пациента на поддерживающую дозу ГКС.
- Азатиоприн (АЗА) 100–250 мг/сутки, уступает по эффективности и скорости наступления эффекта метотрексату.
- Циклофосфамид (ЦФ) 800–1000 мг 1 раз в месяц или 400 мг каждые 2 недели внутривенно капельно в течение не менее 6 месяцев. Препарат выбора при ИПЛ, язвенно-некротическом васкулите, миозите, резистентном к ГКС-терапии.
- Микофенолата мофетил (ММФ) в начальной дозе 500 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием дозы до 1000 мг 2 раза в сутки при резистентном поражении кожи.

Общие принципы лечения иммуносупрессивными препаратами:

- контроль переносимости: оценка уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$, и/или тромбоцитов – менее $100 \times 10^9/\text{л}$, и/или повышении концентрации АСТ, АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение необходимо прекратить до устранения симптомов токсичности;
- при присоединении интеркуррентной инфекции, в т. ч. герпетической – временная отмена иммуносупрессивных препаратов до исчезновения ее признаков.

Биологические препараты. Ритуксимаб (РТМ) по 500–1000 мг 2 раза с интервалом в две недели внутривенно капельно. Проведение повторных курсов возможно не ранее чем через 6 месяцев после предыдущего курса. Назначение РТМ показано при наличии прогностически

неблагоприятных факторов (антисинтетазный синдром, тяжелое ИПЛ с исходно низкими показателями жизненной емкости легких), высоком уровне миозит-специфических антител и для лечения потенциально резистентных подтипов, включая аутоиммунную некротизирующую миопатию.

Другие препараты, применяемые в лечении ПМ/ДМ:

- Гидроксихлорохин (ГХ) в дозе 200–400 мг/сутки рекомендуется применять при резистентном кожном синдроме, сохраняющемся на фоне восстановления мышечной силы, может быть использован для поддерживающей терапии в сочетании с низкими дозами ГКС.
- Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе 1 г/кг в месяц в течение 4–6 месяцев. Потенциальным показанием для ВВИГ являются тяжелая дисфагия, тяжелый миозит, ювенильный ДМ. Перед началом введения – контроль IgA в сыворотке крови пациента.

Хирургическое лечение – оперативное удаление опухоли у пациентов с паранеопластическим ПМ/ДМ.

Другие виды лечения:

- плазмаферез следует использовать у пациентов с тяжелым, резистентным к другим методам лечения ПМ/ДМ в сочетании с ГКС и цитотоксическими препаратами.

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Реабилитационные мероприятия направлены на оптимизацию подвижности, предотвращение формирования контрактур, снижение риска развития остеопороза и повышения массы тела в связи с высокой дозой ГКС.

Физические нагрузки проводят дифференцированно в зависимости от стадии заболевания:

- в острую fazу (начиная со 2–3-й недели) показаны пассивные упражнения и напряжение мышц 2 раза в неделю;
- в тяжелых случаях пассивные упражнения проводят в течение 3 месяцев до нарастания мышечной силы;
- в стадию выздоровления – изометрические, а затем изотонические упражнения;
- в хронической стадии – аэробные упражнения.

Обязательно выполнение дыхательных вентиляционных упражнений (особенно при ИПЛ).

ПРОФИЛАКТИКА ИВМ

- Общий осмотр не реже 1 раза в 3 месяца.
- Определение КФК каждые 2–3 месяца.
- Проведение иЭМГ не реже 1 раза в 6 месяцев, при ремиссии – 1 раз в год.
- Лабораторные исследования для мониторинга безопасности терапии не реже 1 раза в 3 месяца.
- Рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут спровоцировать обострение болезни (инсоляция, интеркуррентные инфекции, стресс, травмы и др.).

Профилактика стероидного остеопороза – препараты кальция в сочетании с витамином D₃, бисфосфонаты.

Профилактика язвенных осложнений – гастропротекторы (мизопростол, ранитидин, омепразол).

Профилактика стероидного диабета – строгое исключение потребления продуктов, содержащих глюкозу, в т. ч. сладких фруктов, соков и йогуртов.