

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

КОНСЕНСУС
СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС

март, 2019 г.

Проф. Р. Рашков, д.м.н.

Доц. С. Монов, д.м.

Доц. М. Иванова, д.м.

Д-р Д. Калинова, д.м.

Д-р Н. Стоилов, д.м.

Д-р Я. Здравкова

Дефиниция и общи характеристики

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е хронично, автоимунно, мултисистемно заболяване на съединителната тъкан. СЛЕ засяга по-често женският пол (съотношението жени:мъже е приблизително 9:1), с пик на заболеваемост между 20 и 40 годишна възраст.

Оценката на болен със СЛЕ включва следните пет основни стъпки:

1. Поставяне на диагноза – общоприети са класификационните критерии на American College of Rheumatology (ACR), 1982 г., модифицирани през 1997 г.
2. Оценка на степента и вида на засягане на различните органи и системи – стадиране на болестта – SLICC/ACR Damage Index..
3. Оценка на активността – създадени са различни индекси за активност, като най-разпространен и достъпен за приложение в клиничната практика е т.нар. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index).
4. Преценка на вероятната прогноза на болестта и тежестта ѝ – използват се прогностични таблици.
5. Избор на терапия.

1. ДИАГНОЗА НА СЛЕ

Предвид многообразието на клиничната симптоматика за поставяне на диагнозата СЛЕ трябва да има **проявени поне 4 от 11 критерии** (ACR, 1997), представени на табл. 1.

Табл. 1. Класификационни критерии на ACR (1982 год.) за системен лупус еритематозус.
1. “Пеперудообразен” еритем
2. Дискоидни лезии
3. Фоточувствителност
4. Улцерации в устната кухина
5. Неерозивен артрит/Артралгии
6. Серозити <ul style="list-style-type: none">▪ плевит и/или▪ перикардит
7. Нефрит <ul style="list-style-type: none">▪ персистираща протеинурия $\geq 0.5\text{g/l/24 h}$▪ цилиндрурия – клетъчни и/или еритроцитни
8. Невролупус <ul style="list-style-type: none">▪ епилепиформени припадъци▪ психоза
9. Кръвна тъкан

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Хемолитична анемия < 8.5g% Hb ▪ Левкопения < 3000mm³ ▪ Лимфопения < 1500mm³ ▪ Тромбоцитопения < 100 000mm³
<p>10. Имунологични отклонения</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti-dsDNA ▪ anti- Sm ▪ антифосфолипидни антитела
<p>11. Антинуклеарни антитела</p>

ANA – antinuclear antibodies; anti-dsDNA – anti-double stranded DNA antibodies

През 2012 г. се предлагат т.нар. SLICC критерии за СЛЕ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), които включват две групи критерии, съответно: клинични и имунологични критерии (табл. 2).

Табл. 2. SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) критерии, 2012 г.

Клинични критерии

1. Остър/Подостър кожен лупус
2. Хроничен кожен лупус
3. Улцерации в носна и/или устна кухина
4. Алопеция
5. Синовит ≥ 2 стави или болка в ≥ 2 стави, придружена със сутрешна скованост ≥ 30 минути.
6. Серозит
7. Бъбречно ангажиране
 - a. протеинурия > 500mg/24h
 - b. еритроцитни цилиндри
8. Неврологични прояви
 - a. психози, множествен мононеврит, миелит, периферна или краниална
 - b. невропатия, остър период на объркване.
9. Хемолитична анемия
10. Левкопения < 4000/mm³ поне веднъж или лимфопения < 1000/mm³ поне веднъж
11. Тромбоцитопения < 100 000/mm³ поне веднъж.

Имунологични критерии

1. ANA - стойност над референтната граница за съответната лаборатория.
2. Anti-dsDNA антитела - стойност над референтната граница; при ELISA метод 2x над референтната граница.
3. Anti-Sm антитела
4. Антифосфолипидни Ат – някои от следните:
 - a. LAC
 - b. фалшиво положителен RPR тест
 - c. ACL (IgG, IgM, IgA) - в умерен или висок титър
 - d. Anti-b2 glycoprotein (IgG, IgM, IgA)
5. Нисък комплемент
 - a. нисък C3

- б. нисък С4
 - с. нисък СН50
6. Положителен директен тест на Coombs, без установена хемолитична анемия.

LAC – lupus anticoagulant; ACL – anticardiolipi antibodies; RPR – rapid plasma reagin

Необходими са най-малко 4 критерии, от които поне 1 трябва да бъде клиничен и поне 1 – да е имунологичен.

*Счита се, че наличието на лупусен нефрит като самостоятелен клиничен критерий при позитивиране на ANA или a-dsDNA е достатъчно условие за поставяне на диагноза СЛЕ.

2. КЛИНИЧНА КАРТИНА

СЛЕ се характеризира с изключително разнообразие в клиничното протичане.

1. Прояви от страна на опорно-двигателен апарат:

- Артралгии; артрит; асептични некрози; теносиновити с формиране на М-пръст и пръст тип „лебедова шия”
- Артритът по правило е симетричен, дистален; рядко ерозивен (10-30%) от болните
- Рядка късна последица е т.нар. „ревматизъм на Jaccoud”, който представлява улнарна девиация на пръстите на ръцете при липса на ерозии в ставите
- Остеопорозата се явява късно в хода на болестта и най-често е кортикостероид-индуцирана
- Миозит/миалгии
- Фибромиалгичен синдром.

2. Поражения на кожа и видими лигавици (заедно с пораженията на опорно-двигателния апарат се срещат най-често и най-често се демонстрират като първи прояви на болестта):

Специфични кожни лезии при Lupus erythematosus (LE):

- Остри кожни лезии
 - „пеперудообразен” обрив или “malar rash”
 - генерализиран еритем
- Подостри кожни лезии
 - ануларни/поциклични лезии
 - папулоскамозен (псориазиформен) обрив
- Хронични кожни лезии
 - локализиран дискоиден LE
 - дисеминиран дискоиден LE
 - хипертрофичен (верукозен) LE
 - lupus profundus
 - lupus timidus
 - chilblains lupus

Неспецифични кожни лезии при Lupus erythematosus:

- Кожни съдови прояви
 - васкулит

- васкулопатия – livedo reticularis, Raynaud феномен, тромбофлебит, периунгвални телеангиектазии

- Алопеция
- Калциноза
- LE-неспецифични булозни лезии – булозен LE
- Други неспецифични кожни прояви.

3. Прояви от страна на дихателна система. Като най-чести прояви се определят плеврит и плоскостни ателектази, като най-опасни и животозастрашаващи – белодробен васкулит, с развитие на алвеоларни хеморагии, тромбози; пулмонит; остър респираторен дистрес синдром.

Белодробни прояви, резултат от индуциран аутоимунен отговор при СЛЕ:

- Плеврит с или без излив
- Плоскостни ателектази
- Остър лупус пулмонит
- Дифрагмена дисфункция
- Алвеоларна хеморагия при васкулит
- Пулмонална артериална хипертония
- Остър респираторен дистрес синдром (ARDS)
- Дифузна интерстициална белодробна фиброза

Белодробни усложнения при болни със СЛЕ

- Инфекции - бактериални, вирусни, микотични
- Белодробен тромбемболизъм
- Белодробен оток, уремичен при бъбречно ангажиране (развитие на бъбречна недостатъчност) и остра сърдечна недостатъчност.

4. Прояви от страна на сърдечно-съдова система – типичен е лупусния кардит.

- **Лупусен кардит** с или без прояви на сърдечна недостатъчност:
 - Ендокардит тип Libman-Sacks (валвулит, рядко се развиват пороци);
 - Миокардит;
 - Перикардит – има преходен характер, рядко води до сраствания или тампонада;
 - Васкулит на съдовете на сърцето (коронарит).
- **Васкулит** – палпируема пурпура; livedo reticularis; периунгвални лезии; паникулит; некротични лезии; флеботромбоза; синдром на Raynaud.
- **Артериална хипертония**, често свързана с гломерулонефрит (ГН)
- **Вродени сърдечни пороци**, развиващи при деца родени от майки със СЛЕ и положителни анти-Ro (SSa); анти-La (SSb) антитела.

5. Лупусен нефрит (ЛН) – това е единствената проява на СЛЕ, наличието на която само поставя диагнозата при наличие на положителни ANA > 1:160 или положителни анти-dsDNA антитела

Класификация на ЛН според International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), 2003 год.:

Клас I: Нормална или минимална находка

Клас II: Мезангеалнопролиферативен ЛН

Клас III: Огнищно пролиферативен ЛН (< 50% увредени гломерули)

Клас IV: Дифузно пролиферативен ЛН

Клас V: Мембранозен ЛН

Клас VI: Склерозиращ ЛН (> 90% от гломерулите са склеротично променени)

В широката практика най-често се срещат смесените форми на ЛН. Терапевтичният подход зависи от клиничната картина на нефрита и от биопсичната находка. Затова пункционната бъречна биопсия (ПББ) е задължителна при персистираща протеинурия над 0.5 g/l.

6. Прояви от страна на нервна система. Наред с епилептиформените гърчове и психозата, които са критерии за диагноза при СЛЕ, се наблюдава значително разнообразие от неврологични прояви:

- Лупусно главоболие
- Психоза
- Епилептиформени гърчове
- Увреждане на черепномозъчни нерви
- Периферна невропатия
- Мозъчносъдови инциденти
- Парализи, парези
- Сетивни нарушения
- Трансверзален миелит
- Асептичен менингит
- Псевдотумор на мозъка
- Корова атрофия
- Нарушения в координацията
- Лакунарни инфаркти
- "Organic brain syndrome"

Описаните прояви често се срещат в комбинация. Обикновено те са израз на васкулит (цереброваскулит) или васкулопатия и са белег за активност на болестта. Повлияват се благоприятно от лечението и в голяма част са обратими.

7. Хематологични прояви – след кожата и опорно-двигателния апарат, кръвната тъкан е третата система с ангажиране още в началото на болестта:

- Анемия – Hb < 85g/l – с хемолитична генеза (положителен директен и/или индиректен тест на Coombs) и/или анемия в хода на хроничния възпалителен отговор;
- Левкопения – Leu < 4000/mm³ или < 3000/mm³;
- Лимфопения - Lym < 1500/mm³ или < 1000/mm³;
- Тромбоцитопения – Plt < 100000/mm³.

Цитопениите са автоимунни и се дължат на еритро-, левко- и тромбоцитни антитела. Болните с артрит, кожни прояви и левкопения са суспектни за СЛЕ.

8. Прояви от страна на гастро-интестиналния тракт – те са редки и за тях се мисли при наличие на СЛЕ с васкулит, и коремна болка.

9. Прояви от страна на ретикуло-ендотелната система

- Лимфаденомегалия

Умерена хепатоспленомегалия, възможно е наличие на хиперспленизъм.

За оценка на степента на поражение се използва SLICC/ACR Damage Index (табл. 3)

SLICC/ACR DAMAGE INDEX

Табл. 3. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index

Пункт	Скор (макс.)
Очни (всяко от очите, посредством клинично изследване)	
Катаракта	1
Ретинална увреда <i>или</i> атрофия на зрителния нерв	1
Невропсихични	
Когнитивна увреда (т.е. паметов дефицит, затруднения при калкулиране, нарушена концентрация, затруднения в говорната и писмената реч, нарушено ниво на ефективност/производителност) или значима психоза	1
Гърчове, изискващитерапияза 6 месеца	1

Мозъчно-съдов инцидент, когато и да е	1 (2)
Краниална или периферна невропатия (с изключение на оптична)	1
Трансверзален миелит	1
Бъбречни	
Изчислен или измерен размер на гломерулна филтрация < 50%	1
Протеинурия ≥ 3.5 г/24 часа	1
<i>или</i>	
Терминално бъбречно заболяване (независимо от диализа или трансплантация)	3
Белодробни	
Пулмонална хипертония (проминирање на десния вентрикул, или акцентуиран P2)	1
Пулмонална фиброза (физикално изследване и рентгенография)	1
Белодробна цироза (рентгенография)	1
Фиброза на плеврата (рентгенография)	1
Белодробен инфаркт (рентгенография)	1
Кардиоваскуларни	
Ангина <i>или</i> коронарен байпас	1
Миокарден инфаркт, когато и да е (скор 2 ако >1)	1 (2)
Кардиомиопатия (вентрикулна дисфункция)	1
Клапно заболяване (диастолен шум или систолен шум >3/6)	1
Перикардит с продължителност 6 месеца, <i>или</i> перикардектомия	1
Периферен васкулит	
Клаудикацио с продължителност 6 месеца	1
Минимална загуба на тъкан (пулпно пространство)	1
Значителна загуба на тъкан, когато и да е (т.е. загуба на пръст или крайник) (скор 2 ако >1 място)	1 (2)
	1
Венозна тромбоза с оток, улцерация <i>или</i> веностаза	
Гастроинтестинални	

Инфаркт или резекция на черво под дуоденума, слезката, чрния дроб, или жлъчния мехур, когато и да е, по каквато и да е причина (скор 2 ако е >1 място)	1 (2)
Мезентериална недостатъчност	1
Хроничен перитонит	1
Стриктурa или хирургична интервенция на горния гастроинтестинален тракт, когато и да е	1
Мускулоскелетни	
Мускулна атрофия или слабост	1
Деформиращ или ерозивен артрит (включително редуцируеми деформации, с изключение на аваскуларна некроза)	1
Остеопороза с фрактура или колапс на прешленно тяло (с изключение на аваскуларна некроза)	1
Аваскуларна некроза (скор 2 >1)	1 (2)
Остеомиелит	1
Кожни	
Хронична алопеция с цикатрикси	1
Обширно цикатризиране на панникулума извън скалпа и пулпното пространство	1
Кожна улцерация (с изключение на тромбоза) за >6 месеца	1
Преждевременна гонадна недостатъчност	1
Диабет (независимо от лечението)	1
Малигнено заболяване (с изключение на дисплазия) – скор 2 ако >1 място)	1 (2)

Възможен максимум на тоталния скор: 46 точки.

Дефиниция на **увреда** (необратима промяна, не свързана с активно възпаление) възникваща след началото на лупуса, установена чрез клинично изследване и налична за период от поне **6 месеца**, освен ако не е посочено друго. Повторни епизоди означава пред интервал поне 6 месеца, за да се даде скор 2. Една и съща лезия не може да се отчита два пъти.

10. Антифосфолипиден синдром (antiphospholipid syndrome - APS) –

APS е автоимунно, мултисистемно заболяване, характеризиращо се с тромбоцитопения, венозни и/или артериални тромбози, патологично протичане на бременността при жени (пreekламписия, еклампсия, спонтанни аборти) и наличие на хетерогенна група антитела – антифосфолипидни антитела. В процеса на тромбообразуването при APS взимат участие различни патогенетични механизми, като се повлияват естествените антикоагуланти и се стимулира прокоагулантен фенотип. Ключова роля играят антифосфолипидните антитела (aPL). Те действат директно на естествените антикоагуланти, като нарушават физиологичната им роля, повлияват тромбоцит-зависимата фаза на коагулационната каскада.

В повечето случаи, APS се асоциира с друго автоимунно заболяване, най-често СЛЕ, тогава се класифицира, като вторичен APS (sAPS). По – рядко фигурира, като самостоятелно заболяване - първичен APS (pAPS). В последните години се отхвърля разделението на APS на първичен и вторичен поради липсата на патогенетични различия между тях.

Критерии за класифициране на антифосфолипиден синдром (Sapporo, 1999 год.; updated Sydney, 2006 год.)

1. Клинични критерии

• Съдови тромбози

- Един или повече епизода на артериална, венозна и/или малко съдова тромбоза, в която и да е тъкан или орган.
- Тромбозата трябва да бъде доказана с обективен валидизиран метод или хистологично. При хистологично доказване трябва да бъде изключена всякаква вероятност за възпалителен процес в съдовата стена.

• Патологично протичане на бременността

- Един или повече спонтанни аборти след 10 г.с. при морфологично здрав плод, като това трябва да бъде документирано чрез ехография или директно изследване на плода.
- Едно или повече раждания на морфологично здрав плод преди 34 г.с. поради пре – еклампсия, документирана по приетите критерии за плацентарнаинсуфициенция.

- Три или повече спонтанни аборта преди 10 г.с. при изключване на всякаква майчина анатомична, хормонална и хромозомна патология.

2. Лабораторни критерии

- Лупусни антикоагуланти установени два или повече пъти през последните 12 седмици, изследвани според гайдлайна на Международното Дружество по Тромбоза и Хемостаза.
- Антикардиолипинови антитела IgG, IgM или и двата в средно високи и високи титри поне два пъти за последните 12 седмици установени по ELISA.
- Anti – β – 2 glycoprotein I antibody, IgG, IgM или двата изотипа, установени два или повече пъти за последните 12 седмици по ELISA в плазма.

Когато са налице повече от един клиничен или един клиничен и един лабораторен критерий, диагнозата се приема за сигурна.

Съдовите тромбози при АФС трябва да бъдат доказан с надежден, валидизиран метод, като трябва да бъде отхвърлен всякакъв друг причинител, включително и възпалителен процес на съдовата стена.

Друга характерна клинична изява на АФС е патологичното протичане на бременността при жени: спонтанни аборти в късна гестационна седмица (след 10-та), еклампсия, прееклампсия, HELLP синдром.

При патологично протичане на бременността трябва да се изключи генетична аномалия на плода, инфекция, гинекологичен причинител и др. Генетичните дефекти причиняващи вродени тромбофилии не са редки и се експресират с клинична картина подобна на АФС.

Антителата при АФС могат да бъдат групирани в две отделни групи, такива насочени срещу отделни анионни фосфолипиди (табл. 1) и/или такива срещу белтъчните им ко-фактори (табл. 2).

В клиничната практика най-често се използваните и най-добре проучени са антителата насочени срещу: кардиолипин (aCL), β 2GPI, анексин V, протеин C и протеин S.

Най голямо клинично значение от антителата срещу фосфолипиди имат тези срещу кардиолипин – антикардиолипинови антитела (aCL). Те спадат към класа на имуноглобулините IgG, IgM, IgA, които имат способността да

разпознават анионнифосфолипиди. При този тип антитела се забелязва силна корелация с венозни тромбози и спонтанни аборти. Като по – голямо клинично значение се отдава на IgG и IgM, ролята на IgA е дискуссионна.

Поставянето на диагнозата АФС е съвкупност от клинични и имунологични прояви. Антителата играят важна роля в патогенезата на заболяването и поради тази причина е необходимо използването на стандартизирана методика за изследването им.

Първоначално използваната методика за изследване на антикардиолипидите антитела е радио-имунологичния метод. В следствие е внедрен в практиката много по-специфичния ензимно-свързан имуносорбентен метод (ELISA) за изследването на антителата насочени срещу CL и β 2GPI. Въпреки високата специфичност, някои инфекциозни заболявания (туберкулоза, HCV, HIV, лаймска болест и др.), както и приема на някои медикаменти могат да позитивират антифосфолипидните антитела, без това да е асоциирано с автоимунна ревматична болест.

Лупусните антикоагуланти са хетерогенна група от антитела, причиняващи различни клинични и лабораторни феномени, един от които е пролонгирано време на активирания тромбoplastин (aPTT). Съществуват различни методи за регистрирането им, като с най-висока диагностична стойност са: dilute Russell viper venom time (dRVVT), silicaclottingtime (SCT), kaolinclottingtime (KCT). Към настоящия момент признатият „Международното дружество по тромбоза и хемостаза“, като валидизирани методи за изследването на LAC са dilute Russell viper venom time (dRVVT) и aPTT.

Лечение на APS

Превенцията на тромбозите е основната цел на терапията при болни от антифосфолипиден синдром. Това предопределя различно терапевтично поведение при: 1) пациенти с АФС претърпяли тромботичен инцидент и 2) асимптомни пациенти с позитивни aPL, пациенти със СЛЕ и позитивни aPL или жени с obstetricна патология в контекста на АФС.

Вторична тромбoproфилактика

Препоръчва се провеждането на анти-тромботична терапия пред имunosупресивната. При болни с АФС и първи тромботичен инцидент се препоръчва подържането на International normalized ratio (INR)

между 2.0 и 3.0. При рецидивиращи тромбози таргетната стойност на INR е 3.0 или провеждане на комбинирана анитромботична терапия.

При болни с преживяна тромбоза и позитивни за aPL, но непокриващи критериите са АФС се препоръчва провеждане на тромбопрофилактика.

Първична тромбопрофилактика

Рискът от развитието на тромбоза при асимптомни пациенти с положителни за aPL е нисък. При боледуващите от СЛЕ, положителни за aPL вероятността за тромботичен инцидент е около 3% до 4%.

Обсервационни проучвания не доказват статистически достоверна разлика на терапията с ниски дози аспирин при тромботична патология, спрямо плацебо. При жените с обстетрична патология се регистрира протективен ефект от лечението ниски дози аспирин.

Лечение на APS през бременността

С подходяща терапия повече от 70% от жените боледуващи от антифосфолипиден синдром, раждат здрави деца. [Hochberg M, Ras C. et al. Elsevier] По време на бременността прието е лечението на жените болни от АФС с Хепарин и ниски дози аспирин. Препоръчва се ранното му започване, още в първи триместър, веднага след регистрирането ехиграфски наличието на жив ембрион.

11. Имунологични отклонения при СЛЕ

СЛЕ е болестта с най-много имунни феномени, наричат я още „**витрина на антителата**”. Изброените (табл. 4) имунологични тестове са основни за диагнозата и илюстрират повишения синтез на антитела срещу различни антигени.

1. **Положителни LE клетки** - това са сегментоядрени левкоцити (Neu) фагоцитирани LE маси
2. **Положителен lupus band test LBT (+)** – има значение при съмнителните случаи; светене на дермоепидермалната граница при директна имуофлуоресценция, резултат от отлагане на имунни комплекси, фракции на комплемента
3. **Положителни антитела** срещу двойноверижна ДНК (anti-dsDNA), нативна ДНК (anti-nDNA); нуклеозоми (anti-nucleosomes); срещу екстрахируеми нуклеарни антигени – Sm, SSa (Ro60), SSb (La), RNP, RibP –

позитивират се някои от тях или всички

4. Положителни антифосфолипидни антитела – ACL, anti-β2GPI, anti-protrombin, anti-annexin; наличие на LAC; положителен тест на Wasserman

5. Положителни антиеритро-, левко-, тромбо-антитела, лимфоцитотоксични Ат

6. Положителни антинуклеарни антитела ANA титър > 1:80, важен е типът на светене при индиректна имунофлуоресценция, свързан е с вида на антителата

7. Положителни антихистонови антитела - свързани с drug-related lupus

8. Понижени фракции на комплемента – C₃, C₄, C1q.

Табл. 4. Имунологични отклонения при СЛЕ

Интерпретация на серийни серологични промени при СЛЕ			
Анти-dsDNA	C₃	C₄	Интерпретация
↑	без промяна	без промяна	↑ активност, вероятна промяна в клиничното състояние
без промяна	↓	↓	вероятно бъбречно ангажиране
↓	↓	↓	вероятно бъбречно ангажиране
↑/без промяна	↑	↑	Вероятно инфекция, необходимо е изследване на СУЕ, СРП

3. АКТИВНОСТ ПРИ СЛЕ

За измерване на болестната активност се прилагат различни скорови системи: SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG. SLEDAI-2K (табл. 5) е създаден като модификация на SLEDAI, която включва оценка и на персистиращо активен СЛЕ. По-конкретно SLEDAI-2K позволява да бъде отбелязано персистиращо активно заболяване при алопеция, язви на лигавиците, обрив и протеинурия.

SLEDAI 2K

(валиден за оценка за 4 седмична или 10 дневна оценка)

Ограждат се точките в колоната SLEDAI Score ако описанието е налично по време на визитата или в предходните 4 седмици.

Табл. 5. SLEDAI-2K

SLEDAI SCORE	Описание	Дефиниция
8	Гърчове	Нововъзникнали, да се изключат метаболитни, инфекциозни причини или лекарства.
8	Психоза	Променена способност за функциониране при нормални условия, дължаща се натежко нарушение във възприятието за реалността. Включва халюцинации, инкоherentност, подчертана свободна асоциация, бедно мисловно съдържание, явно алогично мислене, странност, дезорганизираност, или кататонно поведение. Изключва уремия и медикаментозни причини.
8	Органичен мозъчен синдром	Променена ментална функция с нарушена ориентация, памет, или друга интелектуална функция, с внезапно начало и променливи клинични характеристики, неспособност за концентриране на вниманието към околната среда, плюс поне 2 от следните: смущение във възприятието, несвързана реч, безсъние или сънливост през деня, или повишена или намалена психомоторна активност. Да се изключат метаболитни, инфекциозни или медикаментозни причини.
8	Зрително нарушение	Ретинални промени от СЛЕ. Включват цитоидни телца, ретинални хеморагии, серозни ексудати или хеморагии в хориоидеята, или оптичен неврит. Да се изключат хипертония, инфекция, или медикаментозна причина.
8	Увреда на черепно-мозъчен нерв	Нововъзникнала сензорна или моторна невропатия, засягаща черепно-мозъчни нерви.
8	Лупусно глауболие	Тежко, персистиращо главоболие; може да е мигренозно, но трябва да е не-отговарящо на наркотична аналгезия.
8	Мозъчно-съдов инцидент	Нововъзникнал мозъчно-съдов инцидент(и). Да се изключи артериосклероза.
8	Васкулит	Улцерация, гангрена, болезнени възли по пръстите, периунгвален инфаркт, кървящи фисури или биопсично или ангиографски доказан васкулит.
4	Артрит	>= 2 стави с болка и белези на възпаление (т.е. чувствителност, оток или излив).
4	Миозит	Проксимална мускулна болка/слабост, асоциирана с повишена креатин киназа (КК)/алдолаза, или ЕМГ промени или биопсия, показваща миозит.

4	Цилиндри в урината	Гранулирани или еритроцитни цилиндри.
4	Хематурия	> 5 Ер на зрително поле. Изключват се камъни, инфекция или друга причина.
4	Протеинурия	>0.5 г/24 часа.
4	Пиурия	> 5 Левк на зрително поле. Изключва се инфекция.
2	Обрив	Възпалителен тип обрив.
2	Алопеция	Абнормна огнищна или дифузна загуба на коса.
2	Лигавични улцерации	Орални или назални улцерации.
2	Плеврит	Плевритна гръдна болка или плеврално триене с излив, или задебеляване на плеврата (изисква обективни доказателства).
2	Перикардит	Класическа перикардна болка и/или триене, излив с ЕКГ или ехокардиографско потвърждение (изисква обективна компонента).
2	Нисък комплемент	Понижение на СН50, С3 или С4 под долна граница на нормата за лабораторното тестване.
2	Повишено ДНК свързване	Повишено ДНК свързване над нормалната граница за лабораторното тестване.
1	Фебрилитет	>38°C. Изключва инфекциозна причина.
1	Тромбоцитопения	< 100 x 10 ⁹ тромбоцита/L, изключва медикаментозни причини.
1	Левкопения	<3x 10 ⁹ левкоцита/L, изключва медикаментозни причини.

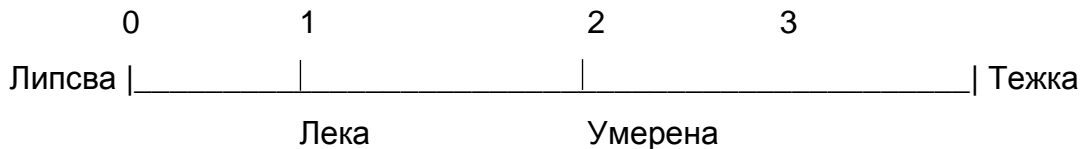
SLEDAI-2K се основава на наличието на 24 пункта в девет органи и системи през предходните 30/10 дни. Описанията на SLEDAI-2K се документират като присъстващи или липсващи. Всеки от показателите има определен брой точки, а общият резултат на SLEDAI-2K е сумата от точките навсичките 24 пункта. Общият резултат на SLEDAI-2K варира между 0 и 105, като по-високите резултати означават по-висока активност на заболяването.

Болестна активност се дефинира при SLEDAI-2K \geq 6.

SELENA SLEDAI FLARE INDEX (SFI)

(Може да бъде използван с всяка версия на SLEDAI)

Глобална оценка на лекаря (10 cm Визуална аналогова скала)



Лек или умерен пристъп

- Промяна в SELENA-SLEDAI скор от 3 или повече точки (но не повече от 12)
- Нововъзникнал/влошен:
 - Обрив (дискоиден, фотосензитивен, дълбок, булозен лупус)
 - Назофариенгеални улцерации
 - Плеврит
 - Перикардит
 - Артрит
 - Фебрилитет (СЛЕ)
- Повишаване на дозата на prednisone, но не >0.5 мг/кг/дневно
- Добавяне на НСПВС или hydroxychloroquine поради активност на СЛЕ
- ≥ 1.0 повишаване на скор от Глобална оценка на лекаря, но не повече от 2.5

Тежък пристъп

- Промяна в SELENA-SLEDAI скор по-голяма от 12
- Нововъзникнал/влошен:
 - ЦНС – СЛЕ
 - Кожен васкулит
 - Васкулит
 - Нефрит
 - Миозит
 - Тромбоцити <60 000
 - Хемолитична анемия: Хб <70г/л или понижение на Хб >30 г/л

Изискващо: удвояване на дозата на prednisone, или повишаване на дозата на prednisone до >0.5 мг/кг/дневно, или хоспитализация

- Повишаване на дозата на prednisone до >0.5 мг/кг/дневно
- Назначаване на cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate или mycophenolate поради активност на СЛЕ
- Хоспитализация поради активност на СЛЕ
- Повишаване на скората от Глобална оценка на лекаря >2.5

BILAG 2004 INDEX

Записват се само пунктовете, дължащи се на болестна активност на СЛЕ и оценката се отнася до проявите, налични през последните 4 седмици (в сравнение с предходните 4 седмици).

•• да се прилага с терминологичен речник ••

Отбелязване на резултата:

ND - Не е направено

1 - Подобрява се

2 - Без промяна

3 - Влошава се

4 - Нововъзникнал

Да/Не ИЛИ Стойност (където е посочено)

посочете ако не се дължи на активност на СЛЕ

(по подразбирана 0 = не е налице)

Конституционални прояви

- | | |
|--|-----|
| 1. Пирексия – документирана >37.5°C | () |
| 2. Редукция на тегло – неумишлена > 5% | () |
| 3. Лимфаденопатия/спленомегалия | () |
| 4. Анорексия | () |

Кожно-лигавични прояви

- | | |
|--------------------------------|-----|
| 5. Кожен обрив – тежък | () |
| 6. Кожен обрив – лек | () |
| 7. Ангиоедем – тежък | () |
| 8. Ангиоедем – лек | () |
| 9. Лигавична улцерация – тежка | () |
| 10. Лигавична улцерация – лека | () |

- 11. Паникулит/Булозен лупус – тежък ()
- 12. Паникулит/Булозен лупус – лек ()
- 13. Значителен кожен васкулит/тромбоза ()
- 14. Дигитални инфаркти или нодуларен васкулит ()
- 15. Алопеция – тежка ()
- 16. Алопеция – лека ()
- 17. Периунгвален еритем/перниони ()
- 18. Кървящи фисури ()

Невропсихични прояви

- 19. Асептичен менингит ()
- 20. Церебро-васкулит ()
- 21. Демиелинизиращ синдром ()
- 22. Миелопатия ()
- 23. Остро състояние на дезориентация ()
- 24. Психоза ()
- 25. Остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия ()
- 26. Мононевропатия (изолирана/множествена) ()
- 27. Краниална невропатия ()
- 28. Плексопатия ()
- 29. Полиневропатия ()
- 30. Гърчове ()
- 31. Статус епилептикус ()
- 32. Цереброваскуларно заболяване (което не се дължи на васкулит) ()
- 33. Когнитивна дисфункция ()
- 34. Двигателни нарушения ()
- 35. Автономни нарушения ()
- 36. Церебрална атаксия ()
- 37. Лупусно главоболие –тежко непрекъснато ()
- 38. Главоболие от повишено вътречерепно налягане ()

Мускулоскелетни прояви

- 39. Миозит – тежък ()
- 40. Миозит – лек ()
- 41. Артрит (тежък) ()
- 42. Артрит (умерен)/Тендинит/Теносиновит ()
- 43. Артрит (лек)/Артралгия/Миалгия ()

Кардиореспираторни прояви

- 44. Миокардит – лек ()
- 45. Миокардит/Ендокардит + Сърдечна недостатъчност ()
- 46. Аритмия ()
- 47. Нововъзникнала клапна дисфункция ()
- 48. Плеврит/Перикардит ()

- 49. Сърдечна тампонада ()
- 50. Плеврален излив с диспнея ()
- 51. Белодробна хеморагия/васкулит ()
- 52. Интерстициален алвеолит/пневмония ()
- 53. Белодробна фиброза ()
- 54. Аортит ()
- 55. Коронарен васкулит ()

Гастроинтестинални прояви

- 56. Лупусен перитонит ()
- 57. Абдоминален серозит или асцит ()
- 58. Лупусен ентерит/колит ()
- 59. Малабсорбция ()
- 60. Протеин-губеща ентеропатия ()
- 61. Интестинална псевдообструкция ()
- 62. Лупусен хепатит ()
- 63. Остър лупусен холецистит ()
- 64. Остър лупусен панкреатит ()

Офталмологични прояви

- 65. Орбитално възпаление/миозит/проптоза ()
- 66. Кератит – тежък ()
- 67. Кератит – лек ()
- 68. Преден увеит ()
- 69. Заден увеит/ретинален васкулит – тежък ()
- 70. Заден увеит/ретинален васкулит – лек ()
- 71. Еписклерит ()
- 72. Склерит – тежък ()
- 73. Склерит – лек ()
- 74. Ретинално/хороидално съдово-оклузивно заболяване ()
- 75. Изолирани петна като памучна вата (цитоидни телца) ()
- 76. Неврит на зрителния нерв ()
- 77. Предна исхемична оптична невропатия ()

Бъбречни прояви

- 78. Систолно кръвно налягане (mmHg) стойност ()
- 79. Диастолно кръвно налягане (mmHg) стойност ()
- 80. Акцелерирана хипертония Да/Не ()
- 81. Белтък в урината с тест-лента (+=1, ++=2, +++=3) ()
- 82. Съотношение албумин – креатинин в урината mg/mmol ()
- 83. Съотношение протеин – креатинин в урината mg/mmol ()
- 84. Белтък в 24-часова урина (g) стойност ()
- 85. Нефротичен синдром Да/Не ()
- 86. Креатинин (плазма/серум) $\mu\text{mol/l}$ ()
- 87. РГФ (калкулиран) ml/min/1.73 m² ()

88. Активен седимент в урината Да/Не ()
 89. Активен нефрит Да/Не ()

Хематологични прояви

90. Хемоглобин (g/dl) стойност ()
 91. Общ брой левкоцити ($\times 10^9/l$) стойност ()
 92. Неутрофили ($\times 10^9/l$) стойност ()
 93. Лимфоцити ($\times 10^9/l$) стойност ()
 94. Тромбоцити ($\times 10^9/l$) стойност ()
 95. Тромботична тромбоцитопенична пурпура ()
 96. Данни за активна хемолиза Да/Не ()
 97. Положителен тест на Coombs Да/Не ()

Тегло (кг)	Серумна урея (mmol/l)
Африканско родословие: Да/Не	Серумен албумин (g/l)

Индексът е стандартизирано измерване на клиничната болестна активност при СЛЕ. Той е изчерпателна скорова система за оценка както на настоящата болестна активност на лупуса, така и на промените в нея в сравнение с предходния преглед на пациента.

Отразяват се само проявите, които се дължат на болестна активност на СЛЕ и не се дължат на персистираща/необратима увреда, инфекция или друго състояние. Оценката се отнася за проявите, които са налични за последните 4 седмици, в сравнение с предходните 4 седмици. Активността означава болестен процес, който е обратим. За някои прояви може да е трудно да се отдиференцира СЛЕ от други състояния, тъй като липсват специфични тестове и решението тогава се взема на базата на мнението на лекаря за съотношението на вероятностите.

BILAG е създаден и впоследствие валидизиран съгласно с **предположението за вероятното лечение, което ще бъде назначено** на пациентите с определена група от клинични прояви в осемте оценявани органи и системи.

- **Степен А - най-активният скор за всички органи и системи** се дефинира като отделни клинични прояви или комбинация от тях, за които групата счита, че е необходимо назначаване на средни/високи дози КС (>20mg prednisolone или еквивалент) и/или започване на високи дози имunosупресивни медикаменти или високи дози антикоагуланти [INR>3]. (Когато проявите са без промяна, влошени или нововъзникнали).

- **Степен В** - пациенти с болестна активност, налагаща използване на ниски дози имunosупресанти (т. е. <20mg prednisolone) и/или специфични медикаменти, като антималярици, антиепилептици, антидепресанти и НСПВС или локални КС. *(Когато проявите се подобряват, но все още са сигнификантни).*
- **Степен С** за всяка система се дава на пациенти с лека персистираща активност, изискваща само симптоматична терапия (т. е. аналгетици или НСПВС). *(Когато проявите се подобряват и не се причисляват към по-тежките манифестации на лупуса).*
- **Степен D** – когато органа или системата са били активни, но вече не са.
- **Степен E** – показва, че органа или системата никога не са били активни.

За целите на статистическите анализи, BILAG индекса може да се преобразува в числен скор: **степен A=9т., B=3т., C=1т., D=0т., E=0т..**

Ръководство за отразяване на пунктовете на BILAG

(4) Нововъзникнал

- Проявите се записват като новопоявили се, когато те са нов епизод, възникнал през последните 4 седмици (в сравнение с предходните 4 седмици) и не се подобряват. Включва нови епизоди (повторна поява) на стари манифестации.
- Новите епизоди, възникнали през последните 4 седмици, но удовлетворяват критериите за подобрене (посочени по-долу), трябва да бъдат класифицирани като подобрене, вместо нови.

(3) Влошен

- Отнася се за проявите, които се влошават през последните 4 седмици, спрямо предходните 4 седмици.

(2) Без промяна

- Отнася се за проявите, които са налице през последните 4 седмици, а също така и през предходните 4 седмици, без сигнификантно подобрене или влошаване (от предходните 4 седмици)
- Прилага се също за проявите, които се подобряват през последните 4 седмици, спрямо предходните 4 седмици, но все още не достигат критериите за подобрене

(1) С подобрене

Определение за подобрене

- а) Степента на подобрение е достатъчна за обмисляне на редукция на терапията и не оправдава засилване на терапията
- б) Подобрението трябва да е налично и да е с продължителност ≥ 2 седмици от последните 4 седмици

(0) Липсва

Ако лупусните прояви могат да се причислят към лекия или тежкия пункт (според дефиницията на речника) и се отразяват към пункта за тежката степен, съответния пункт за леката степен също може да бъде попълнен. Когато проявата се подобри и се промени към лека, се попълва само пункта за леката степен (но той няма да е новопоявил се, ще бъде с подобрение).

Ако пункта за лека степен се влоши и стане тежък, пункта за тежка степен се маркира като новопоявил се, а пункта за леката степен се отразява като влошен.

4. ПРЕЦЕНКА НА ВЕРОЯТНАТА ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТТА И ТЕЖЕСТТА ѝ

Прогноза при болните със СЛЕ: Тя е важна с оглед на ранната и късната стратегия по отношение на конкретния болен.

Признаци, предсказващи неблагоприятна прогноза

Клинични белези

1. Начало на болестта преди 20-25 годишна възраст.
2. Развитие на клинични прояви с неблагоприятна прогноза в първите 3 години от началото на болестта.
3. Остро начало с едновременно наличие на 7 или повече ACR критерия.
4. Бърза еволюция с чести пристъпи и висока активност, при лечение не може да се достигне клинична ремисия и почти никога не се достига имунологична ремисия.

Имунологични белези

1. Персистираща хипокомplementемия на C₃.
2. Персистираща хипокомplementемия на C₃ и C₄.
3. Установяване на повишени anti-dsDNA Ат и антитела срещу екстрахируеми антигени в един и същ серум.
4. Установяване на повишени anti-dsDNA Ат, антитела срещу екстрахируеми антигени и ниски C₃ фракции на комплемента в един и същ серум.
5. Установяване на A₁, A₂₈, A₃₂, B₈, B₂₁ в генетичната формула.

Признаци, предсказващи благоприятна прогноза

Клинични белези

1. Начало на болестта след 40 годишна възраст.
2. Постепенно начало с дълъг предклиничен период.
3. Протичането е пристъпно, с добре оформени пристъпи.
4. Пристъпите са редки и често се достига до пълна клинична, понякога и до имунологична ремисия.
5. Асоциираните усложнения са редки, предимно вметнати интеркурентни инфекции и остеопороза.

Имунологични белези

1. Нормални нива на серумния С₃.
2. Нормални нива на серумния С₃ и С₄ в един и същ серум.
3. Рядко се установяват повишени anti-dsDNA Ат и антитела срещу екстрахируеми антигени в един и същ серум.
4. Рядко се установяват повишени anti-dsDNA Ат, антитела срещу екстрахируеми антигени и ниски С₃ фракции на комплемента в един и същ серум.
5. Рядко се установяват антифосфолипидни антитела – LAC, ACL, anti-β₂GPI Ат.
6. В генетичната формула се установяват често А₁₁; В₅; DR₃.
7. Често е налице хаплотип А₁₁В₅.

Диференциална диагноза на СЛЕ:

1. Ревматични заболявания, протичащи със симптоми, общи с тези при СЛЕ.
2. Хронични фебрилни състояния (инфекциозни заболявания, туберкулоза, сепсис).
3. Неопластични процеси.
4. Асимптомни болни с положителни ANA.
5. Първичен антифосфолипиден синдром.

5. ИЗБОР НА ТЕРАПИЯ

Целта на лечението при болни със СЛЕ е насочена към постигане на клинична и имунологична ремисия. Лечението има две основни страни: хигиенно-диетичен режим и медикаментозно лечение. Хигиенно-диетичният

режим е свързан с избягване на всички нокси, които влошават заболяването. На болните със СЛЕ се забранява:

- Излагане на **ултравиолетови лъчи** (индуцират синтезата на ANA в кожата);
- Прилагане на **ваксини** (живи или убити, бактериалните антигени са мощен индуктор на синтезата на антинуклеарни и антифосфолипидни антитела);
- **Използване на женски полови хормони;**
- **Употреба на някои медикаменти** – пеницилини, цефалоспорини, туберкулостатици, сулфонамиди. Забраната е относителна.
- **Други медикаменти**, за които е известно, че индуцират синтез на антинуклеарни, ACL, антихистонови антитела и трябва да се използват с повишено внимание при болни със СЛЕ са: хидралазин, прокаинамид, β -блокери, Ciprofloxacin, соли на златото и други. Забраната е индивидуална и по преценка на лекаря.

Друг важен момент при болните със СЛЕ е необходимостта да се лекуват фокални инфекции и гнойници, тъй като бактериалните антигени са мощен индуктор на синтеза на антинуклеарни антитела, някои от антигените са т.нар. суперантигени.

Бременност, аборт и раждане са събития, които влошават протичането на СЛЕ. По време на цялата бременност, по време на и след раждането, пациентката трябва да бъде наблюдавана и от опитен ревматолог.

Медикаменти, които се използват при лечение на СЛЕ

I. Кортикостероиди (КС)

Приложението на КС при болни със СЛЕ се обуславя от техния противовъзпалителен и имunosupресивен ефект. В табл. 6 и табл. 7 са описани прилаганите дозови режими на КС, индикациите за тяхното приложение, най-честите нежелани лекарствени реакции от приложението им.

Таблица 6. КС – индикации за приложение и нежелани лекарствени реакции

Дозов режим	Индикации	Най-чести нежелани лекарствени реакции
1. Пулсова терапия с КС \geq 250 mg дневно за 1-5 дни, обикновено 0.5 – 1 g дневно, приложен венозно за 1-3 дни, 1 х месечно, след което терапията се продължава с КС 30 – 60 mg дневно	Орган- и животозастрашаващи усложнения – миелопатия, цереброваскулит, оптичен неврит, алвеоларна хеморагия, васкулит, тромботична тромбоцитопенична пурпура, Stevens-Johnson-like синдром, бързопрогресиращ гломерулонефрит, дифузен/фокален пролиферативен гломерулонефрит Заболяване, рефрактено на високи дози кортикостероид	<ul style="list-style-type: none"> - артериална хипертония - невропсихиатрични прояви - ритъмни нарушения - миалгии/артралгии
2. Много висока доза КС \geq 100 mg дневно, приложен венозно, в разделен прием, за не повече от 1-2 седмици	Орган- и животозастрашаващи усложнения, както при пулсовата терапия с КС	<ul style="list-style-type: none"> - психози - риск от тежки, усложнени инфекции
3. Висока доза КС – 1 mg/kg за 2-4 седмици, след което намаляване на дозата с 10% на седмица > 30 mg и \leq 100 mg дневно, приложен венозно или перорално	Дифузен/тежък фокален пролиферативен гломерулонефрит (за по-малко от 6-8 седмици), тромбоцитопения, хемолитична анемия, остър лупусен пневмонит, остър миокардит, автоимунен перикардит, оптичен неврит, ретинален васкулит	<ul style="list-style-type: none"> - белези на медикаментозен хиперкортицизъм (синдром на Cushing) – атрофия на кожата, акне - артериална хипертония - хипокалиемия, хиперлипидемия, хипергликемия - остеопороза, остеонекроза - глаукома, катаракта - риск от инфекции - безсъние, психоза - подтискане на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос - акцелерирана атеросклероза
4. Средна доза КС – 0.25 – 0.5 mg/kg дневно за 2-4 седмици, приложен венозно > 7.5 mg и \leq 30 mg дневно, приложен венозно или перорално	Умерена активност на СЛЕ (миозит, тежък плеврит, тромбоцитопения, офталмоплегия, с изключение на оптичен неврит) Може да се прилага между пулсовете с КС, в комбинация с имunosупресивен медикамент при тежък СЛЕ	<ul style="list-style-type: none"> - акцелерирана атеросклероза

5. Ниска доза КС ≤ 7.5 mg, приложен перорално	Артрит, конституционални прояви, които не се влияят от приема на аналгетици, НСПВС. Като поддържаща терапия	- остеопороза, остеонекроза - подтискане на хипоталамо- хипофизо- надбъбречната ос - инфекции, с по-ниска честота в сравнения с по-високите дози КС
Алтерниращ режим	Мембранозен гломерулонефрит с нефрозен синдром – 120 mg. При намаляване дозата на КС. Като поддържаща терапия.	- намаляване на нежеланите лекарствени реакции - среща се остеопороза

Табл. 7. Кортикостероиди - нежелани лекарствени реакции

<ol style="list-style-type: none"> 1. Атрофия на кожата 2. Чупливост на капилярите, екхимози 3. Аваскуларна некроза 4. Кортикостероид-индуцирана остеопороза 5. Хипергликемия 6. Хиперлипидемия 7. Риск от инфекции 8. Артериална хипертония 9. Панкреатит 10. Глаукома, катаракта 11. Промяна в поведението 12. Задържане на течности 13. Язви на стомаха/дванадесетопръстника 14. Повишаване на телесното тегло 15. Акцелерирана атеросклероза 16. Хипокалиемия, хипокалциемия
--

II. Имуносупресивни медикаменти

1. Cyclophosphamide (Endoxan[®], Cytozar[®])

1.1. Механизъм на действие

- води до дозозависима лимфопения, което се осъществява чрез Т- и В-лимфоцитна деплация
- уврежда функцията на макрофагите
- повлиява генната транскрипция, което води до намаляване на продукцията на автоантитела

1.2. Дозови режими

- високодозов режим 1000 mg/m², приложен венозно 1 x месечно в поне 12 поредни месеца, след което се продължава с приложение на 2-3 месеца, в продължение на 2-3 години
- нискодозов режим (Euro lupus) 500 mg, приложен на всеки две седмици, шест цикъла
- аблативен режим – 50 mg/kg дневно в четири поредни дни, при трансплантация на стволови клетки
- 25 – 100 mg дневно приложен перорално

Cyclophosphamide се прилага като монотерапия и/или в комбинация с кортикостероид и/или друг имunosупресивен медикамент.

1.3. Индикации за приложение на Cyclophosphamide при болни със системен лупус еритематозус
--

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Лупусен нефрит 2. Лупус с неврологично ангажиране 3. Алвеоларна хеморагия 4. Автоимунна хемолитична анемия 5. Тромбоцитопения 6. Оптичен неврит 7. Тромботична тромбоцитопенична пурпура 8. Васкулит на мезентериални съдове |
|--|

2. Azathioprine (Imuran®)

2.1. Механизъм на действие

- имидазолов дериват на 6-меркаптопурин, който инхибира синтезата на пурины, което води до намаляване на циркулиращите Т- и В-лимфоцити
- намалява синтезата на имуноглобулини
- подтиска CD28-медираната сигнализиция

2.2. Дозов режим – 2-3 mg/kg дневно

2.3. Индикации за приложение на Azathioprine при болни със системен лупус еритематозус
--

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Лупусен нефрит 2. Пулмонит 3. Хепатит 4. Автоимунна хемолитична анемия 5. Тромбоцитопения 6. Гастроентеропатия |
|--|

- | |
|--------------------------------------|
| 7. Артрит, миозит
8. Кожни прояви |
|--------------------------------------|

Позволява да се комбинира с други имunosупресивни медикаменти и таргетна терапия.

2.4. Особености преди започване на лечението с цел ограничаване на нежеланите лекарствени реакции

- изследване за дефицит на ензима тиопурин метилтрансфераза
- постепенно повишаване на дозата

3. Mycophenolate mofetyl (MMF), (Cellcept®)

3.1. Механизъм на действие

- инхибира инозин-5'-монофосфат дехидрогеназа, подтиска пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите, респективно клетъчно-медиацията и хуморален имунен отговор

3.2. Дозов режим – 500 mg - 3 gr дневно; 1.5-3 gr дневно при лупусен нефрит

3.3. Прилага се при лупусен нефрит, васкулит, невролупус, СЛЕ, резистентен на КС.

4. Methotrexate

4.1. Механизъм на действие

- инхибира ензима дихидрофолат редуктазата, което от своя страна води до подтискане синтезата на ДНК

4.2. Дозов режим – 10-25 mg седмично, приет перорално или парентерално (подкожно, мускулно)

4.3. Индикации за приложение на Methotrexate при болни със системен лупус еритематозус
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Артрит- Кожни прояви- Серозит- СЛЕ с водещи общи, конституционални прояви |
|--|

5. Leflunomide (Arava®)

5.1. Механизъм на действие

- инхибира ензима дихидрооротат дехидрогеназа, което от своя страна води до подтискане синтезата на пиримидин, респективно синтезата на ДНК

5.2. Дозов режим – 20 mg дневно

- #### 5.3. Прилага се при артрит, развил се в хода на системен лупус еритематозус.

6. Cyclosporine

Намира приложение тогава, когато болестта не отговаря на другите имunosупресивни медикаменти, при усложнения като цитопении, орални улцерации, уртикария, нефрит, някои кожни лезии.

III. Приблизително при около 10% от болните със системен лупус еритематозус се използват медикаменти, различни от кортикостероид и стандартни имunosупресивни лекарства, както и някои специфични интервенции.

1. Dapson (Diaminodiphenyl sulfone) – мезенхимен инхибитор

1.1. Механизъм на действие

- подтиска възпалителните реакции в мезенхима (кожа, подкожие, съдове и др.)
- блокира активирането на алтернативния път на комплемента
- стимулира неутрофилната цитотоксичност
- лек anti-TNF ефект.

1.2. Дозов режим – между 50-100 mg дневно

1.3. Намира приложение при:

- кожен васкулит
- булозен лупус
- лупусен паникулит
- уртикария
- орални улцерации

2. Thalidomine, Lenalidomide

Техният ефект е доказан при рефрактерен кожен лупус, но приложението им е ограничено поради тератогенния им ефект, установена прокоагулантна активност и риск от развитие на полиневропатия.

3. Други медикаменти с имunosупресивен и имуномодулиращ ефект

3.1. Tacrolimus

- използва се при лупусен нефрит
- локални форми на кожен лупус.

3.2. **Rapamycin** – клинично проучване фаза II при болни със системен лупус еритематозус.

3.3. **Ретиноиди (Acitretin)** – намира приложение при подкожен кожен лупус и при рефрактерни кожни лезии.

3.4. **Mizoribine** е пуринов антагонист, с механизъм подобен на тоза на Azathioprine.

4. Плазмафереза

Намира приложение при тромботична тромбоцитопенична пурпура, криоглобулинемия, невромиелитис оптика, алвеоларна хеморагия, лупусен нефрит, тежък васкулит.

5. **Тотално облъчване на лимфната система, лимфоцитофереза.**

6. **Нестероидни противовъзпалителни средства** – използват се като симптоматична терапия – при фебрилитет, главоболие, миалгии, артралгии, артрит и/или серозит.

7. Локална терапия

7.1. Локални кортикостероиди

- нефлуорирани препарати – по-слаб ефект, но могат да се използват по-дълго време
- флуорирани препарати – трябва да се използват за период не по-дълъг от две седмици, поради риск от кожна атрофия, телеангиектазии.

7.2. **Локални калциневринови инхибитори (Tacrolimus, Pimecrolimus).**

IV. Антималарици

1. Механизъм на действие

- блокират T-like рецептори (TLRs) 3, 7 и 9 чрез промяна на рН или чрез компетитивен принцип на инхибиране на TLRs;
- инхибират фосфолипида А2, фосфолипида С;

- стабилизират лизозомните мембрани;
- намаляват продукцията на естроген;
- инхибират В-лимфоцитния стимулатор (BLys, BAFF);
- антитромботичен ефект, намаляват серумните нива на кръвна захар и холестерол;
- UV протекция.

Установено е, че антимальаричите увеличават преживяемостта, предотвратяват и/или намаляват органното увреждане, участват в поддържане на ремисията, намаляват честотата и тежестта на рецидивите.

Антимальаричите имат протективен ефект по отношение на тромбозите, бъбречното увреждане и развитие на инфекции.

2. Дозов режим

- Hydroxychloroquine (Plaquenil®) – 5 mg/kg/дневно, може да прилага по-висока доза 7 mg/kg/дневно, за период не по-дълъг от три месеца
- Chloroquine (Resochin®) – 500 mg дневно за 1-2 месеца, след което 250 mg дневно
- Quinacrine – 25-100 mg/kg/дневно

3. Антимальаричите намират приложение при:

- кожни лезии
- като адитивна терапия при лупусен нефрит
- антифосфолипиден синдром
- артрит

4. Нежелани лекарствени реакции

- обрив
- гастроинтестинални прояви
- общо неразположение
- пигментна ретинопатия (Chloroquine е по-токсичен от Hydroxychloroquine).

V. Интравенозни имуноглобулини

Имуномодулаторни ефекти на интравенозните имуноглобулини (IVIg)

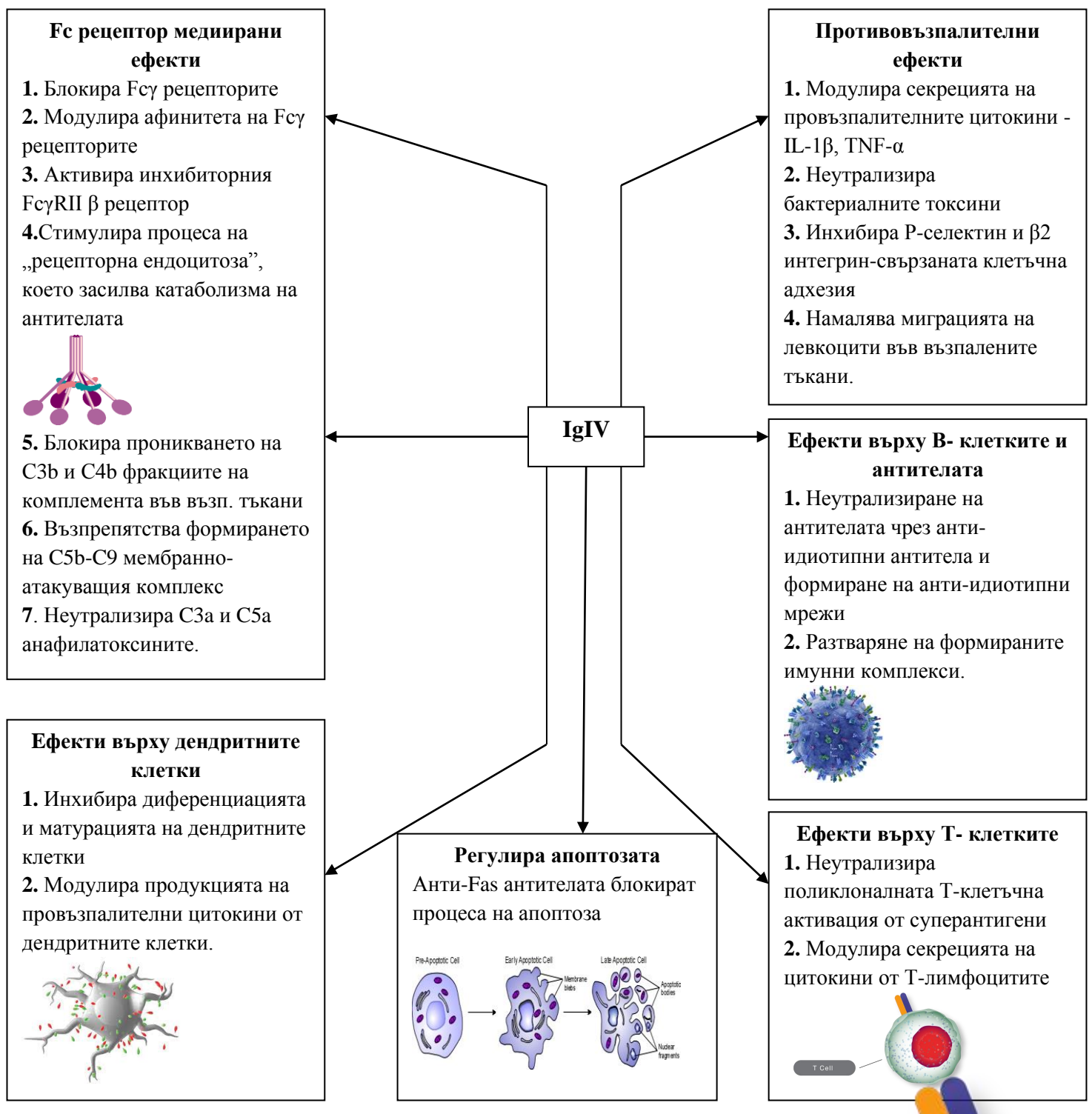
1. IVIg може да се прилага като допълнителна терапия при:

- Системен лупус еритематодес
- Антифосфолипиден синдром с повтарящи се спонтанни аборти

2. Механизми на действие на IVIg при системен лупус еритематозус (фиг. 1):

- Идиотип-анти-идиотип взаимодействие между анти-идиотипни антитела в IgIV и антитела насочени срещу dsDNA, фактор VII, при което се формират анти-идиотипни мрежи;
- Анти-идиотипните антитела в IVIG активират инхибиторния FcγRIIb, което води до “off signal” върху В-клетките и потискане продукцията на автоантитела.

Профилактичната доза на IVIG е 400 mg/kg, а лечебната от 800 mg/kg до 1gr – 2 gr/kg (при тежките случаи). Immunovenin intact се прилага в посочените дозови режими в три апликации през ден. **При антифосфолипиден синдром** IVIG се прилага в доза 400 mg/kg ежемесечно от установяването на бременността до 28-32 г.с..



Фиг. 1. Механизъм на действие на IVIG

Нежелани лекарствени реакции, проявяващи се при приложението на IVIG
 Няколко лекарствени препарата, съдържащи имуновенин за интравенозно приложение, присъстват на българския пазар – Immunovenin intact 5% IgG1, Privigen 100 mg/ml, Octagam 10%. Една от основните разлики между различните препарати е съдържанието на IgA. Най-широко използваният имуноглобулинов препарат в ежедневната ревматологична практика е Immunovenin intact.

В ежедневната ревматологична практика интравенозните имуноглобулини намират приложение при лечение на:

- Системен лупус еритематодес с висока имунологична активност;
- Системен лупус еритематодес, протичащ с цереброваскулит, лупусен нефрит, васкулит и/или автоимунна хемолитична анемия,

Табл. 8. Най-често срещани странични прояви	
Температура с втрисане	Диспнея
Гадене, повръщане	Главоболие
Тахикардия	Болка в гърба
Болка и тежест в гърдите	Миалгии
Хипотония, хипертония	Обрив, сърбеж
Прояви от страна на ЦНС	
Тежко главоболие	
Асептичен менингит	
Бъбречни прояви	
<i>Рисковите фактори предразполагащи към развитието на бъбречни усложнения са: подлежаща бъбречна недостатъчност, диабетна нефропатия, дехидратация, сепсис, парапротеинемия, прилагане на нефротоксични медикаменти.</i>	
Азотемия	
Остра бъбречна недостатъчност	
Тромбоемболични инциденти	
<i>Обикновено при наличие на допълнителни рискови фактори, свързани с повишен вискозитет: криоглобулинемия, хипергамаглобулинемия, и хиперхолестеролемия.</i>	
Тромботичен инсулт	
Миокарден инфаркт	
Белодробен тромбоемболизъм	
Анафилаксия от анти-IgE антитела срещу IgA	
<i>Развива се при повторно приложение на IgIV</i>	
Странични прояви, описани в отделни клинични случаи	
Коагулопатия, Хемолиза, Криоглобулинемия, Неутропения, Увеит, Неинфекциозен хепатит, Ритъмни нарушения	

тромбоцитопения;

- Системен лупус еритематодес с подлежащ антифосфолипиден синдром;
- Системен лупус еритематозус с повтарящи се инфекции.

Най-често наблюдаваните странични прояви (табл. 8) са температура, придружена с втрисане, главоболие, артралгии, миалгии.

VI. Таргетна терапия

1. Belimumab (Benlysta) – единствената таргетна терапия, одобрена от FDA и EMA за лечение на болни със системен лупус еритематозус.

1.1. Механизъм на действие

- моноклонално антитяло срещу разтворимия В лимфоцитен стимулатор (BLyS)

1.2. Дозов режим – прилага се в доза 10 mg/kg, приложен интравенозно на 0-14-28 ден, след което веднъж месечно.

1.3. Belimumab е показан като аддитивна (допълваща) терапия при болни с активен, автоантитяло-позитивен системен лупус еритематозус с висока степен на активност на болестта (положителни anti-dsDNA и ниски стойности на комплемента), въпреки приложената стандартна терапия.

2. Иновативни таргетни терапевтични стратегии

Механизъм на действие	Примерен таргет
Т клетки	CTLA4-Ig; CD40L mAbs; ICOS; увеличаване броя на CD4+CD25+, CD8+CD28- клетки
В клетки	CD20+ mAbs; CD22+ mAbs; anti-BLyS; TACI-Ig; BAFF-RFc;
Комплемент	Anti-C5a
Цитокини	mAbs срещу sIL-6R, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18
Вроден имунен отговор	Anti-IFN α , anti-IFN γ ; блокиране на TLR7, TLR9
Блокиране на повърхностни клетъчни рецептори	Syk-киназни инхибитори; Sirolimus
Толерагени	Пептиди, свързани с нуклеозома; Sm Ag; 16/6 идиотип;

В табл. 9 са обобщени различните имunosупресивни медикаменти и съответните индикации за приложение.

Табл. 9. Имуносупресори – индикации за приложение

Имуносупресивна терапия	Индикации (изключени са лупусния нефрит и неврологичните прояви при СЛЕ)
Cyclophosphamide	- Системен васкулит, APS - Алвеолит - Хематологични нарушения – автоимунна хемолитична анемия, тромбоцитопения, тромботична тромбоцитопенична пурпура - Оптичен неврит
Azathioprine	- Тежки кожни прояви - Артрит - Автоимунна хемолитична анемия, тромбоцитопения - Лупоиден хепатит - Генерализиран активен лупус
Mycophenolate mofetyl (MMF)	- Лупусен пемфигоид, lichen-planus асоцииран лупус - Алвеолит - Автоимунна хемолитична анемия, тромбоцитопения - Генерализиран активен лупус, васкулит
Methotrexate	- Артрит - Кожен лупус - Генерализиран активен лупус
Leflunomide	- Артрит
Cyclosporine	- Артрит - Орални улцерации/Кожен лупус - Апластична/Хипопластична анемия
Афереза	- Хематологични нарушения – тромботична тромбоцитопенична пурпура, криоглобулинемия - Алвеоларна хеморагия
Belimumab (Benlysta®)	- Активен лупус, въпреки провежданата стандартна терапия
Rituximab*	- Хематологични нарушения – автоимунна хемолитична анемия, тромбоцитопения - Артрит, васкулит, APS, тежък синдром на Sjögren
Abatacept*	- Артрит

* На този етап прилагането на *Rituximab* и *Abatacept* при различните прояви на СЛЕ не е разрешено в РБългария

VII. Прилагане на описаните медикаменти във връзка с различните органни поражения при болни със СЛЕ (табл. 10).

Табл. 10. Медикаменти използвани при различните органни поражения при СЛЕ

Кожни прояви	
1. Остър кожен лупус еритематозус	умерена доза КС за кратък период от време антималарик (HCQ, Chloroquine, Quinacrine)
2. Хроничен кожен лупус еритематозус	- локална терапия - слънцезащитни кремове - антималарик (HCQ, Chloroquine, Quinacrine)
3. Подостър кожен лупус еритематозус	- антималарик (HCQ, Chloroquine, Quinacrine) - ретиноиди
4. Генерализирани кожни прояви при лупус (орални улцерации, „пеперудообразен“ обрив, алопеция, уртикария)	- cyclosporine (особено при уртикария) - КС (нефлуорирани КС; флуорирани КС в кратки курсове) - tacrolimus - локална терапия за орални улцерации - локална терапия за косопад
Мускулоскелетни прояви	
Изборът на терапия се определя от: - засегнати ставни области - продължителност - тежест на проявите	- НСПВС - КС - антималарик - Methotrexate - Leflunomide - Azathioprine
Кардиопулмонални прояви	
1. Серозит (плеврит, перикардит)	- НСПВС - КС (висока или умерена доза КС) - антималарик
2. Остър лупусен пневмонит Алвеоларна хеморагия	- висока доза КС, вкл. пулс терапия - Cyclophosphamide - афереза
3. Интерстициално белодробно заболяване	- КС - имunosупресивен медикамент
4. ПАХ (белодробна артериална хипертония) виж раздела ПАХ	
5. Лупусен миокардит	- висока доза КС

	- НСПВС - β-блокери, нитрати
6. Лупусен ендокардит	- КС - антибактериална и антикоагулантна терапия
Хематологични прояви	
1. Автоимунна хемолитична анемия	- висока доза КС - имunosупресивни медикаменти - таргетна терапия (Rituximab)*
2. Идиопатична тромбоцитопенична пурпура	- КС - имunosупресивен медикамент - IVIG - таргетна терапия (Rituximab)* - спленектомия
3. Тромботична тромбоцитопенична пурпура	- КС - афереза - таргетна терапия (Rituximab)*

**На този етап прилагането на Rituximab при различните прояви на СЛЕ не е разрешено в РБългария*

VIII. По отношение лечението на бъбречните и неврологичните прояви при болни със системна лупус еритематозус има създадени препоръки за лечение.

Препоръки за лечение на лупусен нефрит

През 2012 година European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) публикуват основните препоръки (насоки) за лечение на пациенти с лупусен нефрит.

1. Индикации за провеждане на пункционна бъбречна биопсия (ПББ)

Установяване на протеинурия > 0.5 g/24h, особено съчетана с гломерулна хематурия с/без клетъчни цилиндри е индикация за провеждане на ПББ. В повечето случаи ПББ е задължителна, тъй като клиничните, лабораторните и имунологичните резултати не могат да предскажат хистологичния тип на бъбречно ангажиране.

2. Патоморфологична оценка на бъбречната биопсия

Промените се класифицират според критериите на класификационната система на International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2004 година, като се оценяват активните и хронични гломерулни и тубулоинтерстициални

изменения, както и съдовите промени асоциирани с антифосфолипидни антитела/антифосфолипиден синдром.

3. Показания за започване на лечението и цел на имunosупресивната терапия при болни с лупусен нефрит

Започването на имunosупресивно лечение се определя от резултата от бъбречната биопсия. Имunosупресивна терапия се препоръчва при гломерулонефрит хистологичен клас III_Aили III_{A/C}(± V) и IV_Aили IV_{A/C} (± V), както и при чист V клас гломерулонефрит, когато белтъчната загуба надхвърля 1.0 gr/24h въпреки прилгането на оптимална доза ACE-инхибитор.

Основната цел на лечението на лупусния нефрит е да се нормализира бъбречната функция или поне да се предотврати прогресивната ѝ загуба. Лечението трябва да се стреми към постигане на пълна ремисия с UPCR (Urine Protein to Creatinine Ratio) < 50 mg/mmol и нормална или близка до нормалната бъбречна функция. Частичната ремисия се дефинира при намаляване на белтъчната загуба с ≥ 50% и нормална или близка до нормалната бъбречна функция, като частичната ремисия трябва да бъде постигната приблизително до около 6 месец, но не по-късно от 12 месеца след започване на лечението.

4. Лечение на лупусен нефрит

Индукционна терапия

4.1. При пациенти с гломерулонефрит хистологичен клас III_Aили III_{A/C}(± V) и IV_Aили IV_{A/C} (± V) се препоръчва като индукционна терапия приложението на Cyclophosphamide (CYC) интравенозно, Mycophenolate mofetyl (MMF) и глюкокортикоиди поради тяхното най-добро съотношение ефикасност/токсичност. Дозата на MMF е 3 gr/дневно за шест месеца или ниска доза CYC (обща доза 3 gr за три месеца).

4.2. При болни с наличие на лоши прогностични фактори (остро влошаване на бъбречната функция, изразени клетъчни полулуния и/или фибриноидна некроза) се прилага CYC в по-висока доза (0.75 mg - 1 g/m²) приложен венозно месечно в шест поредни месеца или 2-2.5 mg/kg/дневно приложен перорално.

4.3. Methylprednisolone (MP) се прилага първоначално в доза 500-750 mg интравенозно (пулсова терапия) за 3 поредни дни, последвано от орални глюкокортикоиди в доза 0.5 mg/kg/дневно за четири седмици в зависимост от клиничния отговор, като след това дозата се намалява до достигането на минимално необходимата доза за контрол на заболяването (≤ 10 mg/дневно за 4-6 седмици). Целта на пулсовата терапия с глюкокортикоиди е да се повиши

ефикасността, както и да се намали кумулативната кортикостероидна доза.

- 4.4. При пациенти с клас V лупусен нефрит се препоръчва започване на лечението с орален Prednisone 0.5 mg/kg/дневно заедно с MMF (2-3 gr/дневно за 6 месеца). Като алтернатива за неотговарящите на лечението се препоръчва приложение на CYC или калциневринови инхибитори (Ciclosporine, Tacrolimus), или Rituximab.
- 4.5. Azathioprine (Aza) може да се прилага като алтернатива на MMF (MPA) или CYC в доза 2 mg/kg/дневно при отделни пациенти с клас III-IV лупусен нефрит при липса на лоши прогностични фактори или при наличие на контраиндикации за приложение на MMF, CYC. Използването на Aza е свързан с по-висок риск от рецидиви.

NB! Налице са два режима за интравенозно приложение на CYC а) Euro-Lupus режим с приложение на ниски дози CYC (500 mg i.v. еднократно на всеки 2 седмици до общо 6 дози), последвано от поддържащо лечение с MMF или Aza перорално. б) National Institutes of Health, при който CYC се прилага ежемесечно за период от 6 месеца, след което се прилага на всеки три месеца през следващите две години. Необходимо е намаляване на дозата на CYC при креатининов клирънс под 30 ml/min и при данни за левкопения.

Поддържаща терапия при лупусен нефрит

- 4.6. При пациентите, които отговарят на индукционната терапия с цел да се затвърди отговорът на лечението и да се избегнат нови обостряния, се препоръчва продължаване на лечението с MMF 2 gr/дневно (или еквивалентна доза MPA) или Aza 2 mg/kg/дневно за период не по-малък от три години като поддържаща терапия заедно с ниски дози кортикостероид (5-7.5 mg/дневно). Продължаване на лечението за повече от три години трябва да се индивидуализира, като най-напред следва да се преустанови лечението с кортикостероиди преди имunosупресивните медикаменти.
- 4.7. Пациентите, които са отговорили на първоначалното лечение с MPA, трябва да останат на MPA освен ако не се предвижда бременност. В такъв случай те трябва да преминат към Aza най-малко три месеца преди зачеването.
- 4.8. Калциневринови инхибитори могат да се прилагат при клас V лупусен нефрит.

При рефрактерен лупусен нефрит

- 4.9. При пациенти, които не отговарят на индукционната терапия, на шестия месец от лечението или при наличие на странични реакции, се препоръчва преминаване от MMF към CYC или от CYC към MMF.

* На базата на резултатите от някои клинични изпитвания се обсъжда необходимостта от приложението на Rituximab, калциневринови инхибитори (Cyclosporin A, Tacrolimus), интравенозен имуноглобулин, приложен венозно трикратно през ден в доза 85 mg/kg/дневно, средно 255 mg/kg/дневно, плазмен обмен при бързо прогресиращ гломерулонефрит или имуноадсорбция.

5. Съпътстващо лечение при лупусен нефрит

5.1. Във връзка с ефектите на ACE инхибиторите или ангиотензин-рецепторни блокери върху вътрегломерулното налягане те са показани при всички пациенти с лупусен нефрит (с изключение на бременни) с

протеинурия ≥ 0.5 gr/24 h (UPCR > 50 mg/mmol) или хипертония.

5.2. Приложението на статини се препоръчва при персистираща дислипидемия (препоръчвани таргетни нива на LDL-холестерола

2.58

mmol/l).

5.3. При всички пациенти с лупусен нефрит се препоръчва лечение с Hydroxychloroquine (6.5 mg/kg/дневно или 400mg/24 h) с цел да се подобри изходът чрез по-бързо достигане до ремисия.

5.4. Приложението на аспирин при болни с антифосфолипиден синдром,

ваксини

суплементацията на калций и витамин Д, имунизацията с убити

намаляват усложненията на хроничното бъбречно заболяване

5.5. При пациенти с нефрозен синдром със серумен албумин < 20 g/l

в

обсъди

присъствието на антифосфолипидни антитела следва да се

приложението и на антикоагулантна терапия. Антикоагулантното лечение се провежда с Heparin венозно в дневна доза обичайно

до 30 000

IU, разделена на три вливания по 10 000 IU. С цел да се титрира поносимостта на пациента към Heparin, през първите дни се

вливат 3

пъти по 5000 IU при контрол на aPPT, след което дозата

постепенно се

увеличава от 3 по 7500 IU до 3 пъти по 10000 IU.

6. Проследяване на пациентите с лупусен нефрит

6.1. Пациентите с активен лупусен нефрит следва да се наблюдават периодично, като наблюдението включва телесно тегло, артериално налягане, серумен креатинин, eGFR, серумен албумин, протеинурия, микроскопско изследване на уринен седимент, серумни нива на C3, C4,

anti-ds DNA антитела, пълна кръвна картина. Интермитентно трябва да сепроследяват антифосфолипидни антитела и липиден профил.

6.2. Промяната в показателите серумния креатинин (eGFR), хемоглобин, протеинурия и артериално налягане имат предсказваща стойност по отношение преживяемостта при болни с лупусен нефрит.

6.3. След поставяне на диагнозата пациентите с лупусен нефрит трябва да се проследяват всяка 2-4 седмица в първите 2-4 месеца. Мониториране на бъбречна и извънбъбречна активност на заболяването трябва да се извършва през целия живот на пациента, най-малко веднъж на 3-6 месеца.

6.4. Повторна бъбречна биопсия се прави в определени случаи:

- при влошаване на бъбречната функция или случаи рефрактерни на

имуносупресивната терапия (липса на спадане на белтъчната загуба под

50%, персистираща протеинурия след първата година и/или влошаване на eGFR)

- при рецивид на лупусния нефрит

- за установяване на промяна (индекси на активност и хроничност) и/или

прогресия на хистологичния клас

Повторната бъбречна биопсия осигурява допълнителна прогностична информация.

7. Лечение на краен стадий на бъбречно заболяване при лупусен нефрит

7.1. При пациентите с лупусен нефрит могат да се използват всички методи на бъбречна заместваща терапия, но е възможен повишен риск от инфекции и тромбоза на съдовия достъп.

7.2. По време на бъбречна трансплантация системния лупус еритематозус не трябва да е активен. Редно е трансплантацията да се

извършва, когато липсват данни за активност на лупуса или активността е по-ниска в продължение на не по-малко от 3-6 месеца. Задължително трябва да се изследват антифосфолипидните антитела, тъй като те са асоциирани с повишен риск от съдови инциденти в трансплантирания бъбрек.

8. Анти-фосфолипид-асоциирана нефропатия при болни със системен лупус еритематозус

При болни със системен лупус еритематозус и анти-фосфолипид-асоциирана нефропатия трябва да се прилага Hydroxychloroquine, както и антиагрегантна и/или антикоагулантна терапия.

9. Бременност и лупусен нефрит

9.1. Бременност може да се планира при стабилни пациенти с неактивен лупус и UPCr < 50 mg/mmol за предходните 6 месеца, като следва GFR да е > 50 ml/min. Медикаментите, които могат да се прилагат по време на бременност са: Hydroxychloroquine, ниска доза Prednisone, Azathioprine и/или калциневринов инхибитор. Интензитетът на лечение не трябва да бъде намаляван в очакване на бременност. По време на бременност трябва да се прилага ацетилсалицилова киселина, с цел намаляване на риска от развитие на прееклампсия. Бременните жени с лупусен нефрит трябва да се наблюдават на всеки 4 седмици, както от специалист ревматолог, така и от акушер-гинеколог.

9.2. Тласъка на лупусния нефрит по време на бременност трябва да се лекува с медикаментите, за които е установен безопасен профил по време на бременност, като избора на терапия се определя от тежестта на проявите.

Препоръки на EULAR за лечение на невропсихичен системен лупус еритематозус (NPSLE)

1. Невропсихичен системен лупус еритематозус (NPSLE)

Невропсихичните прояви могат да предхождат, да се развиват успоредно или да последват диагнозата на системния лупус еритематозус. При 50-60% от болните невропсихичните прояви се развиват в първата една година след поставяне на диагнозата СЛЕ, като при 40-50% от болните е наблюдавана активна болест.

2. Честота на невропсихичните прояви

Честите (5-15%) невропсихични прояви включват мозъчно-съдови инциденти, припадъци; относително чести (1-5%) – когнитивни

нарушения, депресия, епизод на остро объркване; редки (< 1%) – психози, миелит, хорей, увреждане на черепно-мозъчни нерви и асептичен менингит.

3. Рискови фактори, свързани с развитието на NPSLE

Установените рискови фактори за развитие на невrolупус са активност на болестта, предхождащи невропсихични прояви (когнитивни нарушения, припадъци), положителни антифосфолипидни антители (особено при мозъчно-съдови инциденти, припадъци, хорей).

4. Диагностичен алгоритъм

При болни със СЛЕ с новопоявили се прояви/симптоми, предполагащи развитието на невrolупус, първоначалния диагностичен алгоритъм е подобен на този, който се прилага при болни с неврологични прояви без системен лупус еритематозус.

В зависимост от невропсихичните прояви диагностичните тестове включват: лумбална пункция с последващо изследване на цереброспиналната течност (изключване на ЦНС инфекция), ЕЕГ, невропсихологични тестове за оценка на когнитивната функция, невроизобразително изследване (MRI) за оценка на структурата и функцията на главния мозък.

Протокола на магнитнорезонансното изследване включва изобразяване на главен и гръбначен мозък с МР секвенции T1/T2, FLAIR, DWI и контрастно-усилени T1 изображения.

5. Лечение

Терапията показана за лечение на невропсихичните прояви при СЛЕ (остър период на объркване, асептичен менингит, миелит, увреждане на черепно-мозъчни и периферни нерви, психози) включва глюкокортикоиди и имunosупресивни медикаменти. Лечението трябва да започне след изключване на причини, несвързани със системния лупус еритематозус, водещи до развитието на различни неврологични и психични прояви.

Антиагрегантна/антикоагулантна терапия трябва да се прилага когато невропсихичните прояви са свързани с положителни антифосфолипидни антители, особено при тромботични мозъчно-съдови инциденти.

Адитивното терапевтично поведение при лупус-свързаните невропсихични прояви включва симптоматични средства (антиконвулсанти, антиагреганти), лечение на инфекции, хипертония,

метаболитни нарушения (усложнения, влошаващи системния лупус еритематозус).

6. Специфични невропсихични прояви

Мозъчно-съдови инциденти

Атеросклеротични/тромботични/емболични мозъчно-съдови инциденти(инсулти, транзиторни исхемични атаки (ТИА)) се срещат често при болни със СЛЕ. Хеморагични инсулти и инсулти, в хода на цереброваскулит се срещат по-рядко, което определя и по-рядкото приложение на имunosупресивна терапия. При съмнение за хеморагия е необходимо провеждане на ЯМР (DWI секвенции).

Терапевтичното поведение включва:

- a. При индикации провеждане на тромболиза; хирургична интервенция
- b. Започване на Aspirin
- c. Вторична профилактика, която включва контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори, приложение на антиагрегантна/антикоагулантна терапия, при показания каротидна ендартеректомия
- d. При активност на СЛЕ е показана пулсова терапия Methylprednisolone, Cyclophosphamide
- e. Антикоагулантната терапия трябва да се прилага продължително време при болни с преживян инсулт и изпълващи критериите за антифосфолипиден синдром с цел вторична профилактика и намаляване на риска от повтарящи се инсулти.

Когнитивни нарушения

Леко или умерено нарушение на когнитивната функция е характерна проява при болни със СЛЕ, докато тежките когнитивни нарушения са относително редки, между 3-5% от болните. Когнитивните нарушения трябва да бъдат потвърдени чрез невропсихологични тестове, извършени в колаборация с клиничен невропсихолог.

Показанията за провеждане на ЯМР при когнитивни нарушения включват:

- a. Възраст под 60 години
- b. Бързо, необяснимо влошаване на когнитивната функция

- c. Съпътстващи, други неврологични прояви
- d. Влошаване/развитие на когнитивни нарушения при прилагане на имunosупресивна и/или антикоагулантна/антиагрегантна терапия.

Терапевтичното поведение включва:

- a. Психо-образователни групи
- b. Терапия с кортикостероиди и имunosупресори за контролиране активността на СЛЕ
- c. Когнитивните нарушения асоциирани с положителни антифосфолипидни антитела налаган употребата на антикоагулантна терапия.

Лечението на лупус- и не-лупус-свързаните състояния предпазват от допълнително влошаване на когницията.

Припадъци

Единичните припадъци са характерни при болни със СЛЕ и са свързани с обща активност на болестта.

Използваните диагностични методи (ЯМР, ЕЕГ) целят да изключат структурни мозъчни промени, възпалителни процеси и метаболитни нарушения.

Терапевтичното поведение включва:

- a. Антиепилептична терапия - не се препоръчва при болни с единичен припадък, при които не се установява лезия от магнитно-резонансното изследване, която да се свърже с епи-феномена, както и тези без оформено епилептогенно огнище. Продължителната антиепилептична терапия се прилага при болни с повтарящи се припадъци
- b. Когато епилептичните припадъци са в хода на активен лупус пулс терапия с Methylprednisolone и имunosупресор е показана
- c. При повечето пациенти без активност на лупуса, имunosупресивната терапия не е показана за предпазване от повтарящи се припадъци, както и за контрол на рефрактерни епилептични феномени.
- d. Антикоагулантната терапия е показана при болни с антифосфолипиден синдром.

Хорея

Терапевтично поведение

- a. Симптоматичната терапия с допаминови антагонисти,
- b. Глюкокортикоиди, имunosупресорни медикаменти и/или антикоагулантна терапия трябва да се прилага в тежките случаи с изразена активност на лупуса с/без тромботични инциденти.

Остър период на объркване

Необходимо е провеждане на лумбална пункция с последващо изследване на цереброспинална течност и ЯМР с цел изключване на причини, различни от тези при СЛЕ, особено инфекции

В тежките случаи се препоръчва терапия с кортикостероиди и имunosупресивни медикаменти.

Депресии и психози

Депресиите при СЛЕ са относително нехарактерни, психозите са редки, може да се среща и стероид-индуцирана психоза. Стероид-индуцираната психоза е описана при около 10% от болните със СЛЕ, лекувани с кортикостероид в доза по-висока от 1 mg/kg.

Не е установена връзка между определени серологични маркери или характерни магнитно-резонанси образи и депресивните състояния.

Терапевтичното поведение включва:

- a. Антидепресанти и/или антипсихотици
- b. Кортикостероидна и имunosупресивна терапия трябва да се прилага при СЛЕ-свързаните психози, особено при установена активност на лупуса. Препоръчваната имunosупресивна терапия включва пулсове с Cyclophosphamide, последвани от приложение на Azathioprine.
- c. При рефрактерните клинични случаи приложение намира Rituximab.

Миелопатия

В понятието миелопатия се включва трансверзалния миелит, както и исхемичната/тромботична миелопатия.

Диагностичният подход включва провеждане на ЯМР на главен и гръбначен мозък, лумбална пункция с изследване на цереброспинална течност.

Терапевтичното поведение включва:

- a. Пулсова терапия с Methylprednisolone самостоятелно или в комбинация с имunosупресор Cyclophosphamide.
- b. Плазмафереза в тежките клинични случаи
- c. Антикоагулантна терапия при миелопатия, асоциирана с положителни антифосфолипидни антитела.

Оптичен неврит

Обикновено при болни със СЛЕ оптичният неврит е двустранен.

Диагностичното поведение включва пълно офталмологично изследване – фундоскопия, флуороангиография, ЯМР, зрителни евокирани потенциали.

Оптичният неврит трябва да се отдиференцира от исхемичната оптична невропатия, като исхемичната оптична невропатия обикновено е едностранна и характерна за болни с положителни антифосфолипидни антитела.

Терапевтичното поведение включва:

- a. Пулсова терапия с Methylprednisolone и Cyclophosphamide.
- b. Антикоагулантна терапия при положителни антифосфолипидни антитела.

Периферна невропатия

Увреждането на периферната нервна система включва полиневропатия, мононевропатия, остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия, миастения гравис, плексопатия. Периферната невропатия често се среща с други невропсихични прояви, като диагностичният подход включва провеждане на електроневромиография, лумбална пункция с последващо изследване на цереброспинална течност (остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия), в редки случаи биопсия на периферен нерв.

Терапевтичното поведение включва:

- a. Приложение на глюкокортикоиди и имunosупресори

b. В тежки клинични случаи приложение намират интравенозни имуноглобулини, плазмафереза, Rituximab.

Библиография

1. Рашков, Р. Практическо ръководство по ревматология. SLE – оценка на болестта. Ц. Йонева, С. Монов, Р. Рашков, стр. 99-104. Изд. Централна медицинска библиотека, София, 2016.
2. Рашков, Р. Практическо ръководство по ревматология. Невропсихичен системен лупус еритематозус (Невролупус). С. Монов, стр. 104-129, Изд. Централна медицинска библиотека, София, 2016.
3. Рашков, Р.. Практическо ръководство по ревматология. Лупусни нефрити. Д. Монова, С. Монов, стр. 129-141, Изд. Централна медицинска библиотека, София, 2016.
4. Монов, С. Невролупус, С., 2013, УИ „СУ Климент Охридски”, 1-200.
5. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, D'Cruz D, Griffiths B, Khamashta M, Maddison P, McHugh N, Snaith M, The LS, Yee CS, Zoma A, Gordon C; BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(7):902–906.
6. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D. The development and initial validation of the SLICC/ACR damage index for SLE. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-369.
7. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40.
8. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
9. Petri, M., Buyon, J., & Kim, M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus*. 1999;8(8):685–691.
10. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311
11. Martinuzzo ME, Forastiero RR, Carreras LO. Anti-b2glycoprotein antibodies: detection and association with thrombosis. *Br J Haematol* 1995;89:397-402
12. Ogaswara M, Aoki K, Matsuura E, et al. Anti-b2glycoprotein antibodies: detection and association with thrombosis. *Br J Haematol* 1996;5:589-592
13. Galli M, Lucani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-b2glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003;102:2717-2723
14. Atsumi AT, Amengual O, Yasuda S, Koike T. Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying? *Thromb Res* 2004;114:533-538
15. Garcia DA, Khamashta MA, Crowther MA, How we diagnose and treat thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: a case-based review. *Blood* 2007;110:3122-3127
16. Ruiz –Irastrorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum (arthritis Care Res)* 2007;57:1487-1495

17. Fanazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four years prospective study from Italian registry. *Am J Med* 1996;100:530-536
18. Erkan D, Merrill TJ, Yazici Y, et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466-1467
19. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *ObstetGynecol* 2003 ;101:1333-1344