

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Зав. каф. _____ проф. Величко В.І.
« ____ » _____ 2020 р..

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
практичного заняття для інтернів 1 року навчання
за фахом «Сімейна медицина - загальна практика»

ТЕМА: СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.

Тривалість: 90 хв.
Виконавець: ас. Лагода Д.О.

ТЕМА: СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.

Актуальність теми: Актуальність знання питань класифікації, діагностики, лікування, реабілітації і профілактики системних захворювань сполучної тканини обумовлене тим, що ці захворювання характеризуються важким плином і швидко приводять до інвалідизації.

Поширеність системних захворювань сполучної тканини складає 24,5 на 100 000 населення, що в цілому складає більш 10000 по Україні.

Навчальні цілі:

- Аналізувати останні наукові погляди на етіологію, патогенез та лікування захворювання.
- Класифікувати варіанти перебігу захворювання, діагностичні критерії, життєвозагрозливі стани та ураження органів-мішеней при системному червоному вовчаку.
- Пояснювати клініку, особливості перебігу та діагностики системного червоного вовчаку.
- Проводити опитування та фізикального обстеження пацієнтів із системним червоним вовчаком.
- Обґрунтувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються в ревматології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення
- Скласти план обстеження хворих з системним червоним вовчаком.
- Проводити диференціальну діагностику, обґрунтовувати та формулювати діагноз системного червоного вовчаку на підставі аналізу даних об'єктивного, лабораторних та інструментальних методів обстеження.
- Скласти індивідуальний план лікування при різних варіантах перебігу системного червоного вовчаку.

Лікар-інтерн повинен знати:

- Поширеність СКВ
- Тригерні чинники (які сприяють розвитку СКВ)
- Патоморфологію СКВ
- Класифікацію СКВ
- Визначення ступеня активності СКВ
- Клінічну картину ураження периферичних структур і внутрішніх органів
- Методи дослідження при СКВ і діагностичні критерії
- Ускладнення при СКВ
- Диференційний діагноз з іншими системними захворюваннями сполучної тканини
- Лікування СКВ

Лікар-інтерн повинен вміти:

- Провести розпитування та об'єктивне обстеження хворих на системного червоного вовчака.
- Виставити попередній діагноз.
- Скласти план необхідних лабораторно-інструментальних методів обстеження.
- Інтерпретувати дані лабораторно-інструментальних обстежень.
- Проводити диференціальну діагностику окремих нозологічних форм.

Хронокарта:

1. Перевірка присутності інтернів-----

5 хв.

2.	Первірка базових знань інтернів по темі заняття-----	10 хв
3.	Огляд хворого ССД або (ознайомлення з ситуаційними задачами)	20 хв.
4.	Ознайомлення з історією хвороби-----	15 хв.
5.	Клінічний розбір (рішення ситуаційних задач), проведення диференційної діагностики, встановлення клінічного діагнозу-----	25 хв.
6.	Заключне слово викладача-----	10 хв.
7.	Оголошення теми наступного заняття-----	5 хв.

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ

учбова кімната

терапевтичне відділення стаціонару

ГОЛОВНІ ТЕЗИ ЗАНЯТТЯ

Системний червоний вівчак (хвороба Лібмана-Сакса) — це системне захворювання сполучної тканини, що розвивається на основі генетично зумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів, що призводить до утворення антитіл до власних клітин і їх компонентів та виникнення імунокomплексного запалення, наслідком якого є ураження багатьох органів і систем.

Етіологія. Причина захворювання невідома. Передбачається етіологічна роль наступних чинників:

1. Хронічна вірусна інфекція (РНК-вмісні і повільні ретровіруси). Доказом є виявлення в крові хворих системним червоним вовчаком безлічі антитіл до цих вірусів і виявлення за допомогою електронної мікроскопії включень вірусу в ендотелії, лімфоцитах, в біоптатах нирок і шкіри.
2. Генетичний чинник. Встановлено збільшення частоти системного червоного вовчаку в сім'ях хворих цим захворюванням. При системному червоному вовчаку частіше, ніж в популяції, зустрічаються HLA A1, B8, DR2, DR3.
3. Певну роль у розвитку системного червоного вівчаку відіграє порушення метаболізму естрогенів у хворих та їх родичів. Хворіють переважно жінки у віці 18-25 років.

Патогенез. В основі патогенезу хвороби лежать порушення регуляції гуморального і клітинного імунітету. СЧВ характеризується змінами практично усіх імунокomпетентних клітин. Серед них зменшення кількості та функціональної активності циркулюючих Т-лімфоцитів, дефіцит Т-супресорів та підвищення активності Т-хелперів. Зниження супресорної функції призводить до підвищеного синтезу антитіл та продукції аутоантитіл. Найважливішими з аутоантитіл є антинуклеарні антитіла – до двох- і односпіральної ДНК, до нуклеопротеїну (LE-клітинний феномен), до гістону, до комплексу гістон-ДНК, до

Класифікаційні критерії системного червоного вовчака (SLICC, 2012)

1. Гостре чи підгостре ураження шкіри:

- «метелик»;
- бульозне висипання;
- токсичний епідермальний некроліз;
- макулопапульозний висип;
- фотосенсибілізація;
- неіндуративний псоріазоподібний або кільцеподібний поліциклічний висип, який не залишає рубців, але можлива депігментація, телеангіектазії.

2. Хронічне ураження шкіри:

- дискоїдний вовчак;
- гіпертрофічний (бородавчастий) вовчак;
- панкуліт;
- перехресний синдром (дискоїдний вовчак/плоский лишай);
- набряковий вовчак;

- ураження за типом «обмороження».
3. Виразки слизової оболонки ротової та носової порожнини.
 4. Нерубцева алопеція.
 5. Артрит:
 - моноартрит;
 - поліартрит.
 6. Серозити:
 - плеврит;
 - перикардит.
 7. Ураження нирок:
 - добова протеїнурія або співвідношення білок/креатинін >0,5 г/добу;
 - еритроцитурія >0,5 в полі зору.
 8. Нейропсихіатричні прояви:
 - епілептичний напад;
 - психоз;
 - моно-/поліневрит;
 - мієліт;
 - нейропатія черепно-мозкових або периферичних нервів;
 - гостре порушення свідомості.
 9. Гемолітична анемія
 - лейкопенія <4000/мм³ при двох і більше дослідженнях або
 - лімфопенія <1000/мм³ при двох і більше дослідженнях.
 10. Тромбоцитопенія <100 000/мм³ (за відсутності прийому цитостатиків).
 11. Імунологічні порушення:
 - антинуклеарні антитіла;
 - антитіла до нДНК;
 - антитіла до Sm;
 - антифосфоліпідні антитіла на підставі: високого рівня IgG або IgM, антикардіоліпінових антитіл;
 - виявлення вовчакового антикоагулянту;
 - хибнопозитивної серологічної реакції на сифіліс;
 - анти-бета3-глікопротеїн-1;
 - низький рівень комплементу;
 - позитивний прямий тест Кумбса.

Для діагностики СЧВ необхідно ідентифікувати чотири критерії (принаймні один з них – клінічний та, принаймні, один із імунологічних), або вовчаковий нефрит повинен бути діагностований гістологічно при наявності ANA або анти-dsDNA-антитіл.

Діагноз системного червоного вовчаку достовірний при поєднанні трьох великих ознак, причому один обов'язковий - наявність «метелика», LE-клітин у великій кількості або АНФ у високому титрі, гематоксилінових тілець. За наявності тільки малих ознак або при поєднанні малих ознак з люпус-артритом діагноз системного червоного вовчаку вважається за вірогідний.

Система опорно-рухового апарату залучається у 90% пацієнтів із СЧВ. На додаток до міалгії і артралгії виникає артрит малих і великих суглобів. Тендовагініт та синовіт можуть бути виявлені методом сонографії та/або магнітно-резонансної томографії. Хронічний рецидивуючий артрит, особливо міжфалангових суглобів, може призвести до деформації суглобів без радіологічних ознак ерозії. Це деформуюче, але неруйнівне захворювання суглобів називається артропатією Джакоуда. Близько 50% хворих на СЧВ мають ураження нирок. Люпуснефрит - це клубочковий нефрит, зазвичай з протеїнурією та еритроцитурією (зі

зміненими еритроцитами), а також з еритроцитарними циліндрами у сечі. При виявленні в добовому аналізі сечі протеїнурії, яка буде перевищувати 0,5 г/добу, необхідно провести біопсію нирок. Гістологічна класифікація люпуснефриту виділяє шість форм (клас I-VI), які потребують диференційованої стратегії лікування. Найчастіше серцево-судинні прояви СЧВ включають ендокардит Лібман-Сакса, а також перикардит або міокардит та коронарний артеріт. Найпоширенішою формою ураження легень є сухі або випітні плеврити (від 40 до 60%); легеневий пневмоніт і легеневий фіброз зустрічаються рідко. Ураження ЦНС мали від 15 до 50% хворих на СЧВ, але через низьку специфічність (наприклад, головний біль) і високу мінливість симптомів їх ідентифікація як складова частина СЧВ часто доводиться важко). Крім того, можуть виникнути нейропсихічні прояви, такі як когнітивні дефіцити, психози та депресія, синдроми органічного ураження мозку, епілептичні припадки та поперечний мієліт, а також судинні ураження наприклад, васкуліт, артеріальний чи венозний тромбоз (у випадку антифосфоліпідного синдрому) та периферична нейропатія.

Лабораторні показники:

1) LE-клітини — нейтрофільні гранулоцити, що є уламками ядер уражених клітин і містять фагоцитарні включення; забарвлюються гомогенно у фіолетово-помаранчевий колір (виявляють у 70–80% хворих), проте, у 1997 році були прерглануті як діагностичні критерії Американським коледжем ревматології;

2) антинуклеарні антитіла (у 95% хворих) мають особливе значення, коли виявляють антитіла до нативної двоспіральної ДНК (у 50% випадків), до односпіральної ДНК (у 60–70%), до гістонів (у 70%), до Sm-антигену (у 30–40%), до SSB (у 15%) до Sci-70 (менше 5% випадків) (табл. 6.48);

3) антитіла до ASE-1 (SSKDa-нуклеолярний аутоантиген, частота виявлення якого є однаковою з наявністю антитіл до двоспіральної ДНК, проте наявність антитіл до dsDNA переважно асоціюється з ураженнями нирок, а виявлення антитіл до ASE-1 — з наявністю полісерозиту);

4) антинуклеарний фактор — виявлення антитіл до цілого ядра клітини. Цей показник має незначну діагностичну цінність, оскільки він буває позитивним при ревматизмі, інфекційних хворобах, лепрі, туберкульозі. Вказаний тест інформативний тільки при високих титрах (1:1000 і більше) та за характерним периферійним і гомогенним світінням;

5) збільшення вмісту в сироватці крові ЦИК, кріопреципітатів;

6) ревматоїдний фактор у низьких титрах (у 5–10% хворих);

7) антитіла до лейкоцитів (гранулоцитів, В- і Т-лімфоцитів), рівень IgG та IgM у сироватці крові підвищений, а рівень IgA часто знижений;

8) антитіла до тромбоцитів (їх наявність можлива за відсутності тромбоцитопенії);

9) реакція Вассермана часто позитивна. Органо-специфічна діагностика за потребою

- Шкіра / слизові оболонки порожнини рота: біопсія - гістологія, імунофлюоресценція, якщо вказано;

- Суглоби: рентген, сонографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ); • М'язи: креатинкіназа, електроміографія, МРТ, м'язова біопсія;

- Нирки: сонографія, біопсія;

- Легені / серце: комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю (HR-СТ), тест на функцію легень, бронхоальвеолярний лаваж, трансзофагеальна ехокардіографія, МРТ серця, сцинтиграфія міокарда, коронарна ангиографія, рентген грудної клітини;

- Дослідження очного дна / спеціальні дослідження у пацієнтів з протималарійними препаратами;

- Центральна та периферична нервова система - електроенцефалографія. МРТ головного мозку, комп'ютерна томографія, аналіз черепно-мозкової рідини, транскраніальний доплер / ангиографія, нейропсихіатрична експертиза, вимірювання швидкості нервової провідності.

Приклади формулювання діагнозу:

1. Системний червоний вовчак, хронічний перебіг, активна фаза, активність I, хронічний рецидивуючий поліартрит суглобів кистей, функціональна недостатність суглобів II.
2. Системний червоний вовчак, підгострий перебіг, активна фаза, активність II з ураженням шкіри, нирок (ХХН4, люпус-нефрит), функціональна недостатність суглобів II.

Лікування системного червоного вовчака

Крок 1. Патогенетичне лікування захворювання з метою пригнічення утворення імунних комплексів при підгострій та хронічній формі системного червоного вовчака:

1. Глюкокортикоїди - преднізолон по 1 мг/кг маси тіла (50–60 мг/добу — при III ступені активності; 30–40 мг/добу — при II, 15–20 мг/добу — при I ступені, 10–15 мг/добу — в якості підтримувальної терапії). При тяжкій формі та неефективному лікуванні показана пульс-терапія метилпреднізолоном по 1000 мг в/в 3 дні підряд (можна один раз додатково ввести 1000 мг цитостатика циклофосфаміду в/в). ГК призначають курсом від 4 до 12 тиж; дозу знижують поступово. Підтримуючу терапію слід мінімізувати до менше 7,5 мг на добу.

2. Імунодепресивна терапія:

- циклофосфамід — 150–200 мг/добу впродовж 10 тиж з подальшим переходом на підтримувальну терапію; застосовується часто, призводить до загибелі клітин на будь-якій стадії захворювання;
- хлорамбуцил — 10–15 мг/добу; знижує кількість Т-клітин, В-клітин, пригнічує клітинний та гуморальний імунітет;
- азатиоприн — 150–200 мг/добу впродовж 10 тиж, можливо в поєднанні з преднізолоном (30 мг/добу); призначають перорально, оскільки азатиоприн при в/в введенні чинить значну подразнювальну дію;
- метотрексат — 7,5–20 мг/тиж; також застосовують у комбінації з хромовою кислотою (5–10 мг) per os та п/ш; характеризується середньою ефективністю;
- лефлуномід застосовують перорально в дозі 30 мг/добу у разі непереносимості інших цитостатиків; досвід його застосування незначний;
- мікофенолату мофетил 0,5 г 2 рази на добу хворим з люпус-нефритом, рефрактерним до циклофосфаміду.

Один із цих препаратів застосовується самостійно або в комбінації з преднізолоном. 3. Терапія одним із амінохінолінових препаратів при низькій активності процесу:

- хлорохін — 750–1000 мг/добу, підтримувальна доза — 250 мг/добу впродовж 6 міс і більше;
- гідроксихлорохін — 800–1200 мг/добу, підтримувальна доза — 200–400 мг/добу впродовж 6 міс і більше.

Крок 2. Лікування НПЗП при підгострому та хронічному перебігу захворювання:

- диклофенак натрію — 75–150 мг/добу;
- німесулід — 100–200 мг/добу;
- гідроксихлорохін — 7,5 мг/добу;
- кеторолаку трометамін — 30 мг/добу;
- целекоксиб — 200 мг 1–2 рази на добу.

Крок 3. Антикоагулянтна (впродовж 1 міс і більше) чи антитромбоцитарна (впродовж 6 міс і більше) терапія при нефротичному синдромі, ДВЗ-синдромі з вираженими порушеннями гемодинаміки:

- гепарин по 10–20 тис. ОД/добу впродовж місяця і більше;
- надропарин — 0,6 мг/добу;
- пентоксифілін — 400–600 мг/добу;
- дипіридамол — 150–200 мг/добу.

Крок 4. Еферентна терапія при резистентній формі захворювання з тяжким перебігом:

- плазмаферез на курс 3–5 процедур;

- гемосорбція на курс 3–5 процедур;
- імуносорбція та селективна імуносорбція.

Ситуаційні задачі:

1. Які ураження шкіри відмічаються при системному червоному вовчаку?
 - A. Виразки шкіри та слизових оболонок
 - B. Плямисто-папульозний висип на обличчі, шиї, руках
 - C. Еритема на щоках та переніссі (у вигляді "метелика")
 - D. Фотосенсибілізація
 - E. Усі відповіді вірні
2. Який вісцерит найчастіше зустрічається при системному червоному вовчаку у дітей?
 - A. Кардит
 - B. Гепатит
 - C. Нефрит
 - D. Коліт
 - E. Пневмоніт
3. Які зміни лабораторних показників є найбільш характерними для системного червоного вовчака?
 - A. Гіперлейкоцитоз, гіпопротеїнемія
 - B. Лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія
 - C. Гемолітична анемія з ретикулоцитозом
4. Імунні порушення, характерні для системного червоного вовчака?
 - A. Усі відповіді вірні
 - B. Псевдопозитивні антитрепонемні тести
 - C. Антитіла до нативної ДНК
 - D. Наявність LE – клітин
 - E. Антитіла до Sm-антигену
5. Які з перелічених симптомів найбільш характерні для системного червоного вовчака?
 - A. Лілова еритема і набряк параорбітальної області, гіпотрофія та кальциноз м'язів
 - B. Маскоподібне обличчя, вогнища атрофії шкіри
 - C. Еритема на обличчі у вигляді "метелика", дерматит відкритих ділянок шкіри, алопеція
6. LE - клітина – це
 - A. Макрофаг
 - B. Лейкоцит, фагоцитуючий ядерний детрит
 - C. Ядерний детрит
 - D. Еозинофіл
7. Які антитіла найчастіше зустрічаються при системному червоному вовчаку?
 - A. Антитромбоцитарні антитіла
 - B. Антиядерні антитіла
 - C. Антицитоплазматичні антитіла
 - D. Антикардіоліпінові антитіла
8. Активність нефриту при системному червоному вовчаку оцінюється за наступними показниками"
 - A. Рівень C3 та C4 компонентів комплементу
 - B. Антитіла до нативної DS-ДНК
 - C. Рівень криоглобулінів
 - D. Оцінюються усі перелічені показники
 - E. Рівень CH50 (50% гемолітичну активність комплементу)
9. Які порушення спостерігаються в імунній системі при системному червоному вовчаку?
 - A. Вроджена недостатність C2 та C4 компонентів комплементу
 - B. Низький рівень C3 та C4 компонентів комплементу

- С. Поліклональна активація В-лімфоцитів
- D. Високий титр аутоантитіл до нативної ДНК та рибонуклеопротеїнів
- Е. Усі відповіді вірні

10. Ураження серця, що зустрічається найчастіше при системному червоному вовчаку
- А. Перикардит
 - В. Міокардит
 - С. Ендокардит Лібмана-Сакса

Відповіді на ситуаційні задачі

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Е	А	А	А	С	В	В	D	Е	С

Контрольні питання:

1. Визначення СЧВ.
2. Етіологія та патогенез СЧВ.
3. Класифікація СЧВ.
4. Основні клінічні прояви СЧВ.
5. Додаткові методи дослідження при СЧВ.
6. Диференційний діагноз СЧВ.
7. Основні принципи медикаментозного лікування СЧВ.
8. Етапність лікування хворих на СЧВ.
9. Санаторно - курортне лікування (покази та протипокази) хворих на СЧВ.
10. Первинна та вторинна профілактика СЧВ.

Список літератури:

1. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л.Насонова. - М.: ГЗОТАР-Медиа, 2014. - 288 с
2. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми. - К.: Книга плюс, 2015. - 680 с.
3. Коваленко В.М., Борткевич О.П., Проценко Г.О. Нестероїдні протизапальні препарати: роль і місце в сучасній ревматологічній практиці на основі даних доказової медицини // Український ревматологічний журнал. - 2014. - № 1. - С. 17-29.
4. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми. - К.: Книга плюс, 2014. - 680 с.
5. Caroline Gordon, Maame-Boatema Amissah-Arthur, Mary Gayed, Sue Brown, Ian N. Bruce, David D’Cruz, Benjamin Empson, Bridget Griffiths, David Jayne, Munther Khamashta, Liz Lightstone, Peter Norton, Yvonne Norton, Karen Schreiber, David Isenberg, for the British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group, The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults, *Rheumatology*, Volume 57, Issue 1, January 2018, Pages e1–e45,
6. Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Ruiz-Irastorza G, Cuellar-Pompa L, de Pascual-Medina AM, Serrano-Aguilar P; Spanish Systemic Lupus Erythematosus CPG Development Group. Effectiveness of nonpharmacologic interventions for decreasing fatigue in adults with systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):141–148.
7. Guideline for the Management of Systemic Lupus Erythematosus in Adults British Society for Rheumatology 2018
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, *et al* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:736-745.

9. Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, et al. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(9):1237–1245.
10. NGUYET-CAM VU LAM, MARIA V. GHETU, MARZENA L. BIENIEK, Systemic Lupus Erythematosus: Primary Care Approach to Diagnosis and Management *Am Fam Physician*. 2016 Aug 15;94(4):284-294.
11. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):369–378.