

*СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ВЗГЛЯД **РЕВМАТОЛОГА***

*кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии
и нефрологии ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова
ДМН, профессор КУНИЦКАЯ Н.А.*

СКВ – аутоиммунное, гетерогенное заболевание

- **Разнообразие** клинической картины, **непредсказуемость** течения болезни, симптомы, которые могут напоминать признаки других болезней, позволяют говорить об СКВ как об одном из **«величайших имитаторов»** медицины. Этим обусловлена и поздняя диагностика и трудности в лечении.
- В основе гетерогенности СКВ лежит широкий спектр клинических проявлений и иммунологических нарушений
- Может наблюдаться любая комбинация симптомов, меняющих течение болезни и лечения.
- В среднем время с момента появления первого симптома до подтверждения диагноза составляет два года.

ОСНОВНЫЕ ТРУДНОСТИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ СКВ

- Ранняя диагностика – расширение времени и возможности.
- Определение активности заболевания – новые подходы и инструменты
- Анализ гетерогенности СКВ и поиск биомаркеров для выбора индивидуальной терапии
- Минимализация ГКС – ограничения применения

Ранняя диагностика – расширение времени и возможности

- **Ранняя** диагностика СКВ позволяет **вовремя** начинать **лечение, улучшать краткосрочные и долгосрочные** результаты
- Определение **раннего** периода **времени между** началом заболевания и установленным **диагнозом** не выявлено
- **Не доказано**, что при СКВ **существует «окно времени» для терапевтических вмешательств**

Инструменты для оценки активности СКВ

- В связи с неоднородностью клинических проявлений **оценка активности** заболевания **остаётся сложной задачей**
- Инструменты для оценки активности СКВ: SLEDAI, BILAG, ECLAM
- Ни одна из них **не обладает** достаточной **точностью и чувствительностью** к изменениям в оценке активности.

Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity

[Diogo Jesus](#)¹, [Ana Matos](#)^{2,3}, [Carla Henriques](#)^{2,3,4}, [Margherita Zen](#)⁵, [Maddalena Larosa](#)⁵, [Luca Iaccarino](#)⁵, [José António Pereira Da Silva](#)^{1,6}, [Andrea Doria](#)⁵, [Luís Sousa Inês](#)^{7,8}

Показатель активности заболевания СКВ (SLE-DAS) –непрерывная глобальная оценка активности, предназначена для измерения активности и оценки ее изменений с течением времени

Формула оценки активности СКВ – SLE-DAS

SLE-DAS =

$0.366 + 3.132 \times \text{Arthritis} + 0.454 \times \text{SJC} + 4.408 \times \text{Mucocut Vasculitis} + 3.138 \times \text{LocalRash} + 3.887 \times \text{GeneralRash} + 0.973 \times \text{Alopecia} + 2.769 \times \text{MucosalUlcers} + 0.754 \times \text{HypoC} + 0.956 \times \text{IncreasedAntidsDNA} - 17.584 \times \text{PProt} + 3.811 \times \text{Pprot} \times \text{In(Prot)} + 26.105 \times \text{Thromb} - 5.577 \times \text{Thromb} \times \text{In(PlatCount)} + 6.118 \times \text{Leuk} - 5.508 \times \text{Leuk} \times \text{In(LeukCount)} + 18 \times \text{Neuropsych} + 18 \times \text{SystemicVacs} + 18 \times \text{CardioPulm} + 9 \times \text{Myositis} + 6 \times \text{Serositis} + 9 \times \text{Hemolytic}.$

Анализ гетерогенности СКВ и поиск биомаркеров для выбора индивидуальной терапии

- В **настоящее время** в практике **отсутствуют биомаркеры**, которые могут быть использованы **для прогноза, ремиссии** заболевания и нежелательных явлений, в связи с этим важно их определение
- Одна из задач – разработка инструмента для характеристики гетерогенности пациентов с **использованием мульти-ОМИКИ**

РАННИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

- При СКВ выявлено > 200 аутоантител, только 10% широко применяются в исследованиях и клинической практике, остальные 90% - ОРФАННЫЕ
- Среди «ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ» - 20% позитивны по АНФ
- 5-30% (только 0,5% в дебюте) пациентов с СКВ, включенных в клинические исследования новых ЛС, были «серонегативными» по АНФ.
- Рекомендации ACR, EULAR и ARA: стандартным скрининговым методом определения АНФ в сыворотке крови служит непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата клеточной линии Her-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) – НРИФ-Her-2
- Выявление лабораторных предикторов СКВ возможно только при создании банков сывороток и баз данных длительных проспективных наблюдений (период наблюдения 2-3 ДЕСЯТИЛЕТИЯ, преемственность поколений исследователей, с учетом неизбежности изменений методов диагностики и протоколов лечения).
- Этическая проблема: насколько этично вызывать тревогу у здорового человека, с риском развития потенциально опасного для жизни заболевания?

РАННИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

- Мультиплексные анализаторы – одномоментное определение более 100 АА в одном образце (10 мл)
- повышение диагностической и прогностической значимости биомаркеров.
- **МультиОМНЫЙ** (экспосомный, эпигеномный, геномный, транскриптомный, микробиомный, протеомный) подход к диагностике генерирует огромные наборы данных по отдельным пациентам, которые требуют подключения искусственного интеллекта для их оценки

РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ (АА) ПРИ СКВ

Роль АА	Вид АА
ПРЕДИКТОРНАЯ СКВ	Анти-дс-ДНК Анти-Ro60/SSA Анти-Sm
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ СКВ	АНА Анти-дс-ДНК Анти-Sm аФЛ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ	Анти-дс-ДНК. Анти-C1q, нуклеосомы - нефрит Анти-Ro60,52/SSA, анти-La/SSB - неонатальная волчанка АЦЦП - эрозивный артрит
ПРОТЕКТИВНАЯ	Анти-RNPU1, РФ - нефрит
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ	Антитела к нуклеосомам/хроматину - ХПН, трансплантация почки РФ - сухой синдром АКЛ - нефрит, нейролюпус, тромбоцитопения
ОРФАННЫЕ АА	90% АА

Минимализация ГКС – ограничения применения

- Около 70 лет ГКС остаются основным средством терапии СКВ
- ГКС используются в высоких и сверхвысоких дозировках при выраженной активности и критическом состоянии СКВ, а длительное применение низких доз в качестве поддерживающей терапии обеспечивает сохранение низкой активности и ремиссии заболевания
- Применение ГКС связано с потенциально серьезными нежелательными эффектами.
- **ДОЛЖНО ЛИ НАС БЕСПОКОИТЬ ТАКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГКС?**
- **МОЖНО ЛИ ЧТО-ТО ПРЕДПРИНЯТЬ ЧТОБЫ СНИЗИТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГКС И УЛУЧШИТЬ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ?**

Соловьев С.К., Насонов Е.Л. и др. Возможности и перспективы отмены ГКС при СКВ. Современная ревматология. 2020;14(1); 6-11

Price DB et al Asthma Allergy 2018;11;193-204

Sullivan PW. Et al J Allergy Clin Immunol 2018; 141; 110-116

РОЛЬ ГК ТЕРАПИИ В НАКОПЛЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ СКВ

- Риск:

остеопоротических переломов,

ишемической болезни сердца,

катаракты,

аваскулярного некроза,

легочного фиброза,

КОГНИТИВНЫХ расстройств в значительной мере ассоциирован с применением данной терапии.

Данные клиники Д.Хопкинса о побочных эффектах ГКС (2000)

РЕШЕНИЕ – СНИЖЕНИЕ ГКС >7,5 мг\сут

Новые инновационные методы лечения и новые препараты

Инновационные методы лечения	Новые препараты, в том числе и находящиеся на стадии клинических испытаний
Антицитокиновая терапия	Воклоспорин (аналог циклоспорина, обладающий большей связывающей способностью и ингибированием кальциневрина)
Новые клеточные методы (трансплантация мезенхимальных клеток)	Эвобрутиниб (брутон-тирозин киназы второго поколения)
Блокирование ко-стимуляции и снижение уровня В-клеток	Ингибиторы интерферона 1 типа (анифролумаб)
Ингибирование внутриклеточных сигнальных путей	
Иммуномодуляция (терапия интерлейкином-2 в низких дозах)	

**Таким образом, данные направления можно
рассматривать как «карту» СКВ для
клиницистов, исследователей, которые могут
внести свой вклад в улучшение и комплексное
лечение этого редкого заболевания**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ