

Vaikų sisteminės raudonosios vilkligės diagnostika, gydymas ir stebėseną

Metodinės rekomendacijos

Metodikos rengėjai:

doc. dr. Rima Šileikienė

Gydytoja vaikų reumatologė, Vaikų ligų klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
Kauno klinikos, Eivenių 2, Kaunas

Migla Žėbienė

Gydytoja vaikų kardiologė, Vaikų ligų klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
Kauno klinikos, Eivenių 2, Kaunas

TURINYS

I. APIBRĖŽIMAS	4
II. EPIDEMIOLOGIJA	4
III. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ	4
RIZIKOS FAKTORIAI.....	4
IV. DIAGNOSTIKA	4
4.1 Klinikiniai požymiai ir ligos įtarimas.....	5
4.2 Pagrindiniai diagnostikos metodai	7
4.3 Diagnostikos algoritmas (SCHEMA).....	10
4.4 Ligos aktyvumo įvertinimas	11
V. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA	12
VI. LIGOS (PROCEDŪROS) KODAS, KLASIFIKACIJA PAGAL TLK-10 IR DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS	13
VII. ILGALAIKĖ PACIENTŲ SVEIKATOS PRIEŽIŪRA	13
VIII. BENDRIEJI MEDIKAMENTINIO, NEMEDIKAMENTINIO IR CHIRURGINIO GYDYMO PRINCIPAI	15
8.1. SPECIFINIS GYDYMAS.....	16
8.2 SRV gydyti naudojami medikamentai.....	17
8.3 Kiti gydymo metodai.....	18
IX. SISTEMINĖ RAUDONOJI VILKLIĖ IR NĖŠTUMAS	19
X. INKSTŲ PAŽEIDIMO VERTINIMAS, GYDYMAS.....	19
XI. NERVŲ SISTEMOS PAŽEIDIMO VERTINIMAS, GYDYMAS	23
XII. NAUJAGIMIŲ VILKLIĖS SINDROMAS	25
XIII. VAISTŲ SUKELTA VILKLIĖ.....	26
XIV. PROGNOZĖ	27
XV.LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	28

BENDROJI DALIS

I. APIBRĖŽIMAS

Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) tai nepatikslingos etiologijos, lėtinė, autoimuninė reumatinė liga, pasireiškianti autoantikūnų gamyba, imuninių kompleksų susidarymu, imuninės sistemos reguliacijos sutrikimu, bei įvairių organizmo audinių ir organų pažeidimu.

II. EPIDEMIOLOGIJA

Vaikų populiacijoje SRV serga 0.3-0.9 /100.000 vaikų per metus ir paplitimas yra 3.3-8.8 /100.000 vaikų. Dažnesnė liga registruojama Azijos, afroamerikiečių tarpe, ispanų kilmės amerikiečių tarpe. Vaikystėje SRV dažniau serga mergaitės nei berniukai, santykis 8:1 paauglystėje ir 4:1 iki 10 m. amžiaus. SRV gali išsivystyti bet kuriame amžiuje, bet sergamumas šia liga didėja su amžiumi. 15-20 proc. pacientų suseraga iki 18 metų amžiaus. Retrospektyvinės studijos vykdytos Prancūzijoje, Kanadoje ir Didžiojoje Britanijoje nurodo amžiaus vidurkį tarp 12-13 m. Vaikų izoliuota odos vilkligė yra retenybė (tik 2-3% prasideda iki 15 m). Dažniau nustatoma vaikų sisteminė vilkligė: ligos pradžioje 82 % nefritas, 75-80% centrinės nervų sistemos pažeidimai.

Naujagimių sisteminė raudonoji vilkligė diagnozuojama 1 iš 20 000 gyvų gimusių naujagimių JAV. NSRV su širdies pažeidimu dažniausiai serga mergaitės nei berniukai, santykis 2:1, odos pažeidimas dažnesnis mergaičių tarpe, santykis 3:1. Liga pasireiškia nuo gimimo iki 6 mėn. amžiaus kūdikiams.

III. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Tiksli SRV priežastis yra nežinoma. Tai yra autoimuninė liga. Susilpnėja T supresorių funkcija, proliferuoja ir aktyvuojasi B limfocitai, pradeda gamintis įvairūs autoantikūnai, ypač prieš branduolio ir branduolėlio struktūras. Susiformuoja imuniniai kompleksai, kurie kaupiasi ir pažeidžia vidaus organus, aktyvuoja komplemento sistemą, citokinus, uždegimines ląsteles. Užsivedęs procesas sąlygoja lokalų uždegimą bei organų taikinių pažeidimus. Hormonai ir aplinkos veiksniai laikui bėgant veikia genetiškai jautrius asmenis, dėl kurių atsiranda autoimuninės sistemos sutrikimas, galiausiai lemiantis ligos progresavimą.

RIZIKOS FAKTORIAI

- aplinkos veiksniai (tiesioginiai saulės spinduliai, vaistai, virusai (Ebštein-,Bar, citomegalo)),
- paveldimumas (pacientų broliai ir seserys 10-20 kartų turi didesnę tikimybę susirgti SRV, šeiminė autoimuninių ligų anamnezė),
- genetiniai veiksniai: SRV būdingesnė tam tikroms etninėms grupėms (azijiečiams, ispanams, afroamerikiečiams), taip pat rastos sąsajos su didėjančia galimybe susirgti SRV (randami genai, galintys padidinti galimybę sirgti SRV: HLA haplotipas, ITGAM, IFR5, BLK, STAT4, PTPN22 ir Fcγ receptorių polimorfizmas.),
- hormonai (serga jaunos moterys, tam įtakos turi estrogenai),
- vaistai (pvz. prokainamidas, hidralazinas pažeidžia T ląstelių DNR metilinimą, dėl kurio padidėja autoreaktyvumas).

IV. DIAGNOSTIKA

4.1 Klinikiniai požymiai ir ligos įtarimas

SRV įtariama, įvertinus nusiskundimus, anamnezę, objektyvius klinikinio ir/ar instrumentinio ir/ar laboratorinio pirminio paciento ištyrimo rezultatus ir nustatytus požymius, kurie galėtų leisti įtarti SRV (t.y. kurie atitinka požymius, aprašytus žemiau pateiktuose diagnostikos skyriaus punktuose). Įtaręs ligą šeimos gydytojas skiria simptominių gydymą ir nukreipia vaikų reumatologo konsultacijai teisės aktų nustatyta tvarka. SRV diagnozę patvirtina vaikų reumatologas, atmetęs kitų ligų galimybę. Vaikų amžiuje dažniausiai randami teigiami antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA), artritas, imunologiniai pokyčiai, hematologiniai sutrikimai, bėrimai ar fotosensibilizacija, inkstų ar neurologinės sistemos pažeidimas.

Būdingiausi SRV klinikiniai požymiai

1. Odos-gleivinių pažeidimas, kuris yra labai polimorfiškas, galintis pasireišti tiek ligos prodromo periode, tiek ligos eigoje bei išeičių stadijoje. Per visą ligos periodą kokia nors forma odos – gleivinių pažeidimai nustatomi beveik visiems SRV sergantiems pacientams. Dėmelinis bėrimas būdingas 44 - 52 % pacientų. Taip pat stebimi fotosensibilizaciniai bėrimai, vaskulitui būdingi bėrimo elementai, bėrimas, alopecija, burnos/nosies ertmės opos. Ar pažeidimas yra vilkligei specifinis (ūmus, poūmis, lėtinis) ar nespecifinis vertinama pagal Gilliam'o su raudonąja vilklige asocijuotų odos pažeidimų klasifikaciją (angl. Gilliam classification of lupus erythematosis (LE) – associated cutaneous lesions). Vilkligės pažeistos odos sritys ir odos pažeidimo stiprumo indekso pagalba galima vertinti ligos aktyvumą ir pažeidimo lygį (angl. Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index). Ligos aktyvumo skalėje vertinama eritema, pleiskanojimas, alopecija, hipertrofija ir gleivinių pažeidimas, o pažeidimo stiprumo skalėje vertinama dispigmentacija, atrofija, randėjanti alopecija, panikulitas. Indeksas dažniausiai naudojamas dermatologijos ir klinikinių tyrimų praktikoje.

2. Kaulų - raumenų sistemos pažeidimai (jie nustatomi 20-74% SRV sergančių pacientų):

- sąnarių ir sausgyslių pažeidimas (artralgijos, artritas (dažniausiai neerozinis), sąnario/ių nestabilumas, grįžtamos ir negrįžtamos deformacijos, tenosinovitai, sausgyslių plyšimai ir kt.);
- kaulų pažeidimas (aseptinė kaulų nekrozė, osteoporozė ir kt.);
- raumenų pažeidimas (mialgijos, miozitai ir kt.).

3. Inkstų pažeidimas (ligos eigoje jis nustatomas 60– 80% SRV sergančių pacientų). Nežiūrint skiriamo gydymo, skirtingų tyrimų duomenimis, 27-66% pacientų patiria lupus nefrito (LN) paūmėjimo epizodus, o apie 10% SRV pacientų liga progresuoja iki inkstų funkcijos nepakankamumo ir/ar inkstų pažeidimo išeičių stadijos.

- inkstų pažeidimas pasireiškia proteinurija, cilindrija, hematurija, piurija, serumo kreatinino kiekio padidėjimu; glomerulų filtracijos greičio (GFG) sumažėjimu;
- kliniškai ligos pradžioje dažnai nestebima jokių simptomų, progresuojant inkstų pažeidimui liga pasireiškia bendru silpnumu, antrine arterine hipertenzija, nefroziniu sindromu, edemomis ir kt.;
- inkstų pažeidimą pacientui, sergančiam SRV, gali lemti ne tik glomerulonefritas, bet ir intersticinis nefritas, tubulinės inkstų ligos, trombotinės mikroangiopatijos, vaskulitas, aterosklerozė ar lupus vaskulopatija;
- inksto biopsija leidžia diferencijuoti šias patologijas ir tiksliau numatyti ligos prognozę ir parinkti gydymo taktiką. Indikacija pirmai inkstų biopsijai yra bet koks inkstų pažeidimo požymis, ypač kai šlapime nustatoma proteinurija $\geq 0,5\text{g} / 24$ valandas kartu esant glomerulinės kilmės hematurijai ir/ar lašteliniams cilindrams. Inkstų biopsija būtina ir yra nepakeičiamas tyrimas daugeliu atvejų, nes

klinikiniai, serologiniai ar laboratoriniai tyrimai negali tiksliai prognozuoti histologinio tyrimo rezultatu. Pakartotina inkstu biopsija galima šiais atvejais: a) negavus atsako ar pablogėjus simptomams gydant imunosupresiniais vaistais ar biologine terapija (nepavykus pasiekti proteinurijos lygio sumažėjimo $\geq 50\%$, išliekant proteinurijai metus laiko ir/ar mažėjant GFG); b) esant LN recidyvui, siekiant įvertinti pokyčius: histologinės klasės progresavimą, fibrozės procentą, kas leidžia prognozuoti tolesnę ligos eigą bei diferencijuoti nuo kitų ligų. Biopsijos rezultatai vertinami pagal Tarptautinės nefrologų asociacijos/Inkstu patologų asociacijos 2003 metų LN klasifikaciją (angl. International society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis) .

Nustatyti morfologiniai pokyčiai turi diagnostinę ir prognostinę vertę .

4. Nervų sistemos pažeidimas. Neuropsichiatriniai SRV pažeidimai yra apibrėžti sindromine nozologija, suformuluota Amerikos reumatologų kolegijos komiteto neuropsichiatriniais SRV sindromams įvardinti (angl. American College of Rheumatology (ACR) Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature). Neuropsichiatriniai pažeidimai SRV sergantiems pacientams pasireiškia:

- centrinės nervų sistemos pažeidimu (aseptiniu meningitu, smegenų kraujagyslių ligomis, demielinizuojančiu sindromu, galvos skausmu (įskaitant migreną ir gerybinę intrakraniinę hipertenziją), judėjimo sutrikimu (chorėja), mielopatija, traukuliniu sindromu, ūminiu stuporu/sumišimu, nerimo sutrikimu, kognityvinių funkcijų sutrikimu, nuotaikos sutrikimu, psichoze ir kt.);
- periferinės nervų sistemos pažeidimu (ūmia uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija (Guillain Barre sindromu), mono/polineuropatija, miastenia gravis, pleksopatija, polineuropatija, autonomiais pažeidimais, ir kt.) .

5. Kardiovaskulinės sistemos pažeidimas (jis stebimas 10 - 80% SRV sergančių pacientų) . Liga gali pažeisti endokardą, miokardą, perikardą, širdies vožtuvus ir kraujagysles, sąlygoti šiems pažeidimams būdingas kliniškes išraiškas bei jų komplikacijas (perikarditą, miokarditą, endokarditą, koronaritą, širdies vožtuvų pažeidimą, koronarinę širdies ligą, širdies laidžiosios sistemos pažeidimus ir kt.). Pažeidimas gali būti asimptomis, vidutiniškai išreikštas arba turėti pilnai išreikštą klinikinį vaizdą, galintį sąlygoti kardiovaskulinės funkcijos sutrikimus.

6. Kvėpavimo sistemos pažeidimas (skausmas krūtinės ląstoje, pleuritas, ūminis ar lėtinis pulmonitas, plaučių arterijų embolija ar infarktas, plaučių kapiliaritas ar difuzinis alveolinis kraujavimas, plautinė hipertenzija, intersticinė plaučių liga, obliteruojantis bronchiolitas su "organizuojančia pneumonija", "susitraukusio plaučio" sindromas, kiti pleuros, plaučių parenchimos, plaučių kraujagyslių, kvėpavimo takų ir diafragmos pažeidimai, kurie gali būti tiek susiję su SRV, tiek būti jos gydymo imunosupresiniais vaistais komplikacija (infekcijos, limfadenopatija, tumorai) ir lemti kvėpavimo funkcijos sutrikimus.

7. Virškinimo sistemos pažeidimas (jis stebimas 10-50% SRV sergančių pacientų). Liga arba jos komplikacijos gali pažeisti bet kurią virškinamojo trakto dalį ir sukelti burnos gleivinės, stemplės pažeidimą, uždegiminę žarnų ligą, pankreatitą, kepenų padidėjimą, autoimuninį hepatitą, peritonitą, mezenterinių kraujagyslių vaskulitą, trombozę ir kt. Iki 11-50% pacientų gali jausti anoreksiją, pykinimą, vėmimą be aiškaus organinio virškinamojo trakto pažeidimo.

8. Retikuloendotelinės sistemos pažeidimas. Limfadenopatija pasireiškia 15-30 % SRV sergančių pacientų. Ligos metu gali būti blužnies padidėjimas 15-74 % pacientų. Blužnies periarterinė fibrozė yra patognominis SRV požymis.

9. Moters lytinės - reprodukcinės funkcijos sutrikimas: pasikartojantys persileidimai, dismenorėja, ankstyva menopauzė. Sergant SRV, nėštumo metu būdingas bendras būklės pablogėjimas bei specifinės, su SRV susijusios būklės (preeklampsija, eklampsija ir kt.).

10. Kraujodaros sistemos pažeidimas (hemolitinė anemija, trombocitopenija $< 100 \times 10^9 /l$, leukopenija $< 4 \times 10^9 /l$, limfocitopenija $< 1 \times 10^9 /l$, teigiama Kumbso reakcija).

11. Akių pažeidimai. Liga gali sukelti iridociklitą, episkleritą, regimojo nervo uždegimą, retinopatiją.

4.2 Pagrindiniai diagnostikos metodai

SRV diagnozė nustatoma:

Įvertinus paciento nusiskundimus, anamnezės, objektyvaus tyrimo (apžiūros, instrumentinių ir laboratorinių tyrimų) rezultatus bei 2012 metų sisteminės vilkligės tarptautinių klinikų bendradarbiavimo grupės (angl. Systemic Lupus International Collaborating Clinic, SLICC) SRV pateiktais klasifikaciniais kriterijais. Sisteminė raudonoji vilkligė diagnozuojama randant 4 ar daugiau kriterijų iš 17 (jautrumas 94 proc., specifiškumas 92 proc.).

1 lentelė. Sisteminės raudonosios vilkligės SLICC (sisteminės vilkligės tarptautinio bendradarbiavimo klinikų (angl. Systemic lupus international collaborating clinics) klasifikacijos kriterijai

Kriterijus	Požymis
4 kriterijai iš 17, bent vienas klinikinis ir vienas imunologinis kriterijus ; ARBA biopsija įrodytas vilkliginis nefritas	
Klinikiniai kriterijai	
Ūminė odos vilkligė	Peteliškės formos raudonas bėrimas (išskyrus diskoidinį), buliozinė vilkligė; toksinė epiderminė nekrolizė, vilkliginis variantas; makulopapulinis vilkliginis bėrimas; fotosensibilus vilkliginis bėrimas (nesant dermatomiozito); ARBA poūmė odos vilkligė (panašus į žvynelinį bėrimas ir/ar žiediniai policikliniai besikartojantys odos pažeidimai, išnykstantys nepaliekant randelių, bet su depigmentacija (po buvusio uždegimo) ar liekančiomis teleangiektazijomis)
Lėtinė odos vilkligė	Klasikinis diskoidinis bėrimas; lokalizuotas (kaklo srity), išplitęs (aukščiau ir žemiau kaklo); hipertrofinė diskoidinė vilkligė, vilkliginis panikulitas, gleivinių vilkligė; lupus tumidus; chilblains lupus; ARBA diskoidinės vilkligės/plokščiosios kerpligės persidengimas
Nerandinis nuplikimas	Difuzinis galvos plaukų išplonėjimas, lūžinėjimas, nesant kitų priežasčių (židininio nuplikimo, vaistų, geležies trūkumo sąlygoto, androgeninės kilmės nuplikimo)
Burnos ir nosies gleivinės opos	Gomurio, skruostų gleivinės, liežuvio, ARBA nosies išopėjimai nesant kitų priežasčių (vaskulito, Bechčeto ligos, herpes viruso infekcijos, uždegiminės žarnyno ligos, reaktyvinio artrito, nudeginimo rūgštimi)
Šnarių liga	Sinovitas, apimantis du ar daugiau šnarių, jų patinimas ar šnarinio skysčio padidėjimas juose ARBA Vieno arba dviejų šnarių skausmas ir rytinis sustingimas, trunkantis apie 30 min.

Serozitas	Tipinis pleuritas trunkantis ilgiau nei viena diena (skystis pleuros ertmėje ar pleuros trinties garsas) ARBA Tipinis perikarditui būdingas skausmas (su priverstine padėtimi), trunkantis ilgiau nei viena diena, skystis perikardo ertmėje, perikardo trinties garsas, ar perikarditui būdingi EKG požymiai, nesant kitų perikardito priežasčių (infekcijos, uremijos, arba Dresslerio sindromo)
Inkstų	Baltymo šlapime – kreatinino santykis (arba baltymo kiekis paros šlapime) $\geq 500\text{mg}$ baltymo paros šlapime ARBA Eritrocitai šlapime
Neurologinis	Traukuliai; psichozę; mononeuritas; mielitas; periferinė arba galvinė neuropatija (nesant kitų priežasčių – infekcijos, vaskulito, cukrinio diabeto) ARBA Sąmonės sutrikimai (nesant kitų priežasčių – toksinių/ metabolinių, uremijos)
Hemolizinė anemija Leukopenija arba limfocitopenija	Hemolizinė anemija Leukopenija ($< 4 \times 10^9/l$), (nesant kitų priežasčių – Felty sindromo, vaistų poveikio, portinės hipertenzijos), ARBA Limfocitopenija ($< 1 \times 10^9/l$ bent viename iš tyrimų)(nerandant kitų priežasčių, tokių kaip gliukokortikoidų ar kitų medikamentų vartojimas, infekcija)
Trombocitopenija	Trombocitopenija ($< 100 \times 10^9/l$) bent viename iš tyrimų nerandant kitų priežasčių , tokių kaip vaistų vartojimas, portinė hipertenzija ar trombotinė trombocitopeninė purpura)
Imunologiniai kriterijai	
ANA	ANA nustatymas pagal laboratorijos diagnostinius kriterijus
Anti-dsDNR	Anti-dsDNR antikūnų radimas pagal laboratorijos diagnostikos kriterijus (ar $>$ dvigubai daugiau nei apskaitos rodikliai tiriant ELISA metodu)
Anti- Sm	Randami branduolinio antigeno prieš SM antikūnus
Antifosfolipiniai antikūnai	Randami teigiami antifosfolipidiniai antikūnai : lupus antikoaguliantas, antikardiolipidiniai antikūnai (Ig A, Ig M, Ig G) arba anti-beta2 glikoproteinas I (Ig A, Ig M, Ig G)
Žemi komplemento rodikliai	Žemi C3, C4 ar CH 50
Tiesioginė Kumbso reakcija	Teigiama tiesioginė Kumbso reakcija nerandant hemolizės anemijos

SLICC kriterijai yra kaupiamieji, nebūtinai turi būti tuo pačiu metu. Pacientui diagnozuojama sisteminė raudonoji vilkligė, jeigu yra randami 4 klinikiniai ir imunologiniai SLICC diagnostiniai kriterijai (turi būti bent vienas klinikinis ir vienas imunologinis kriterijus). Remiantis SLICC kriterijais pacientui diagnozuojama sisteminė raudonoji vilkligė , jeigu atlikus inkstų biopsiją patvirtinamas nefritas ir randami teigiami ANA ir anti-dsDNR antikūnai.

Vaistų sukeltos sisteminės raudonosios vilkligės atveju (kadangi nėra suformuluotų vaistų sukeltos sisteminės raudonosios vilkligės kriterijų ir dažniausiai liga (paciento ištyrimo duomenys) netenkina SRV klasifikacinių kriterijų), diagnozė nustatoma patvirtinus, kad ligos simptomai prasidėjo vaisto, galinčio sukelti šį susirgimą vartojimo metu ar esant išlikusiai vartoto vaisto koncentracijai organizme

Paciento, sergančio SRV, ligos sąlygotas funkcijos pažeidimas nustatomas įvertinus organo ir (ar) organų sistemos pažeidimą (nustatomas pažeisto organo ar organų sistemos funkcijos nepakankamumas).

Pagrindiniai laboratoriniai tyrimai naudojami diagnozuoti SRV

- bendras kraujo tyrimas (BKT): (stebima leukopenija, anemija, trombocitopenija). Privalu įvertinti pagrindines tris kraujodaros šakas: hemoglobino kiekį ir eritrocitų dydį (įvertinti anemijos galimybę), trombocitų skaičių, leukocitų skaičių ir jų formulės pasiskirstymą (nuoroda į bakterinę ar virusinę infekciją, imunodeficitą ar galimą vėžinį susirgimą).
- bendras šlapimo tyrimas (BŠT): ieškoma baltymo ir eritrocitų. Jei randama baltymo, skaičiuojamas albumino/kreatino bei baltymo/kreatinino santykis paros šlapime,
- paros šlapimo biocheminis tyrimas,
- antikūnų prieš branduolio antigenus (angl. antinuclear antibodies, ANA) tyrimas,
- antikūnų prieš išskirtus iš branduolio antigenus (angl. extractable nuclear antigen antibodies (ENA)) tyrimas- randami teigiami anti-Ro, anti-LA, (anti-SM -siejamas su inkstų pažeidimu).
- antikūnų prieš dezoksiribonukleino rūgštį (anti - DNR) arba anti – ds DNR tyrimas (tiesioginis ligos aktyvumo markeris),
- antifosfolipidiniams sindromui būdingi tyrimai (antikūnų prieš kardiolipiną (AKA) IgA, IgM, IgG klasės, antikūnų prieš β2-glikoproteiną I (anti- β2 GPI) IgA, IgM, IgG klasės; lupus antikoagulianto (LA) tyrimas,
- komplementų (C3, C4, CH50) tyrimai (koreliuoja su ligos aktyvumu),
- tiesioginė Kumbso reakcija (nesant hemolizinės anemijos),

Kiti laboratoriniai tyrimai, rodantys uždegiminio proceso aktyvumą organizme:

- eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) - uždegimo žymuo, jei yra staigus ENG kritimas sergančiam pacientui, reikia įtarti Makrofagų aktyvacijos sindromą (MAS),
- C-reaktyvusis baltymas (CRP) - uždegimo žymuo, esant SRV ieškoti serozito ar poliartrito,
- prokalcitonino tyrimas (esant indikacijoms autoimuninį uždegiminį procesą diferencijuoti su infekciniu procesu),
- bendro baltymo ir baltymų elektroforezės tyrimas.

Laboratoriniai tyrimai, galintys padėti įvertinti vidaus organų ir/ar sistemų būklę ir pažeidimus:

- kepenų funkcijos rodmenys (AST, ALT, ŠF, bilirubino ir kt.),
- inkstų funkcijos rodmenys (šlapalas, kreatininas, GFG),
- baltymų ir kreatinino šlapime santykis, baltymo kiekis paros šlapime, dismorfinių eritrocitų radimas šlapime- glomerulinio inkstų pažeidimo rodmenys,
- kreatinfosfokinazės (CK), CK-MB, troponino I, mioglobino ir kt.) - širdies ir/ar raumenų pažeidimo rodmenys.
- K, Cl, Mg, Na, Ca ir kt. elektrolitų balanso rodmenys,
- infekcijai organizme patvirtinti ar ekskliuduoti reikalingi specifiniai laboratoriniai tyrimai.

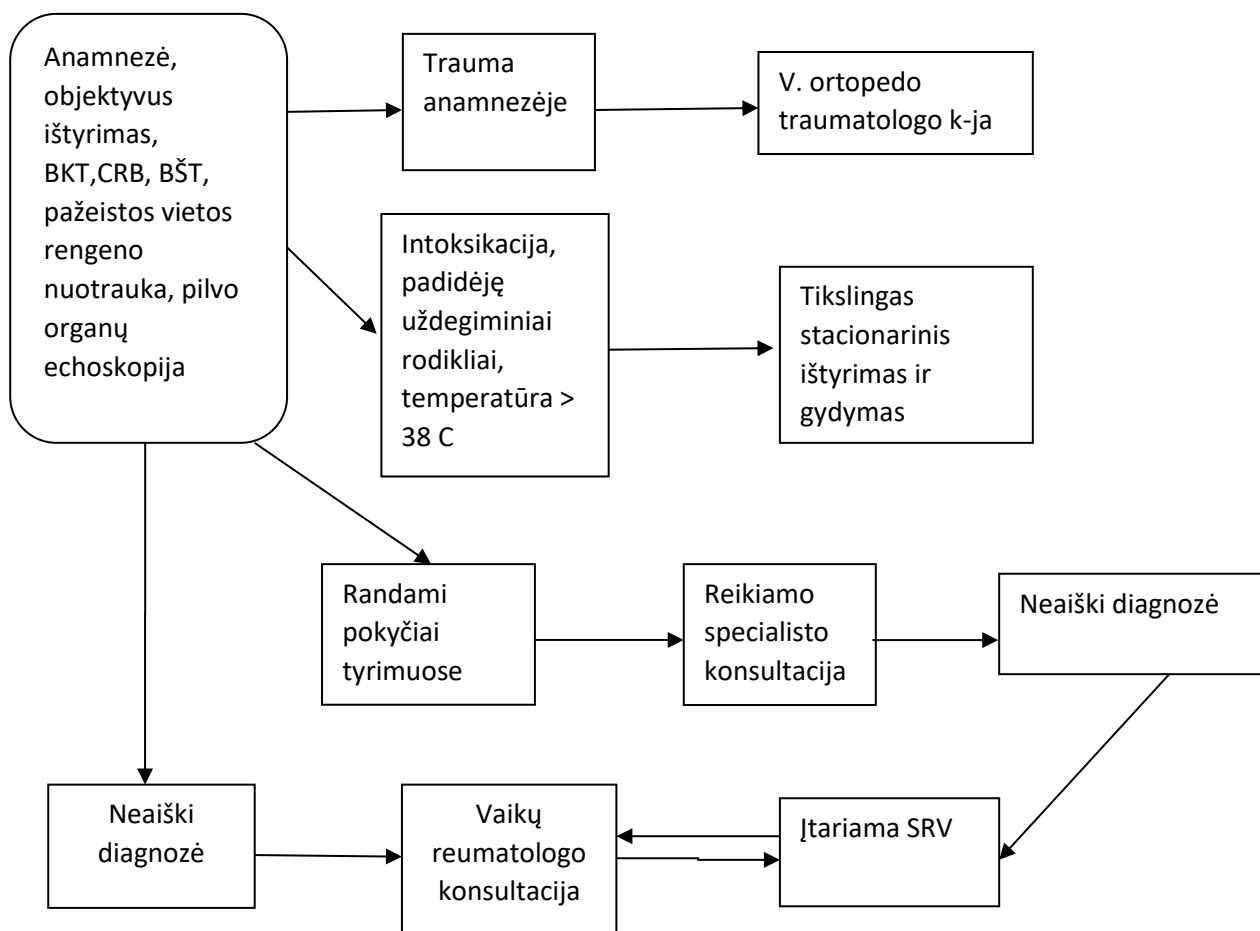
- kiti laboratoriniai tyrimai, rodantys organų ir sistemų pažeidimus ir/ar leidžiantys diferencijuoti SRV sąlygotą pažeidimą nuo kitų reumatinių ir nereumatinių ligų (reumatoidinis faktorius (RF), antikūnai prieš neutrofilų citoplazmą (ANCA), antikūnai prieš ciklinį citrulinintą peptidą (anti – CCP), LE ląstelių, TTH, ATPO, PTH, INR, SPA, ADTL, LDH, Fe, feritino, šarmų-rūgščių balanso ir kt. tyrimai).

Instrumentiniai tyrimai (ligos pažeistų organų sistemų pažeidimą patvirtinantys, ar atlikti diferencinės diagnostikos tikslu): elektrokardiograma (EKG), plaučių funkcijos ir dujų difuzijos tyrimas, rentgeno, ultragarso, endoskopiniai tyrimai, elektroencefalografija, neuromiografija, įvairiomis metodikomis atliekami kraujagyslių tyrimai, kapiliaroskopija, magnetinio rezonanso tomografijos, kompiuterinės tomografijos, minštųjų audinių ir kaulų skenavimo, pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimai ir kt.).

Audinių ir/ar organų biopsijų morfologinių/histologinių tyrimų rezultatai (inkstų, odos, kepenų, plaučių, sąnario sinovijos, kaulų ir kt.).

Diagnostinių punkcijų (sąnario, perikardo, pleuros, peritoneumo ir kitų ertmių) metu gautų punktų citologinių, morfologinių, biocheminių, imunologinių, mikrobiologinių tyrimų rezultatai.

4.3 Diagnostikos algoritmas (SCHEMA)



ANAMNEZĖS DUOMENYS

svarbu detaliai surinkti anamnezę, ypač atkreipiant dėmesį į:

1. svorio kritimą,
2. bendrą silpnumą,
3. lėtinį nuovargį,
4. karščiavimą,
5. kitomis priežastimis nepaaiškinamą nuotaikų svyravimą,
6. jautrumą šviesai, saulei . jie nustatomi 40-74 % sergančių vaikų.(10),
7. šeiminė anamnezė: sergantieji sisteminė raudonąja vilklige giminėje.

KLINIKINIS IŠTYRIMAS

Atliekant ligo klinikinį ištyrimą svarbu atlikti išsamią bendrą paciento apžiūrą, siekiant įvertinti kardiovaskulinės sistemos (išmatuojant AKS) ir kvėpavimo sistemos būklę, detaliai atlikti pilvo organų palpaciją, atlikti odos- raumenų sistemos, raumenų- kaulų sistemos ir neurologinį paciento ištyrimą.

4.4 Ligos aktyvumo įvertinimas

Ligos aktyvumas vertinimas pagal kelias ligos aktyvumo vertinimo schemas:

1. Britanijos salų sisteminės raudonosios vilkligės vertinimo grupės kriterijus (angl. British Isles lupus assessment group) (toliau – BILAG 2004).

2. Sisteminės raudonosios vilkligės ligos aktyvumo indeksą (angl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (toliau – SLEDAI): neaktyvi liga – SLEDAI 0 balų; nedidelio aktyvumo liga – SLEDAI nuo 1 iki 5 balų; vidutinio aktyvumo liga – SLEDAI nuo 6 iki 10 balų; aktyvi liga – SLEDAI 11 ir daugiau balų.

Ligos ilgalaikiam pažeidimui vertinti taikomas sisteminės vilkligės pažeidimų indeksas (angl. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) (toliau – SLICC SDI) indeksas.

Funkcijos įvertinimas

-Vaikų sveikatos klausimynas (angl. Childhood health questionnaire) CHQ

-Vaikų sveikatos vertinimo klausimynas (ang. Childhood health assessment questionnaire) CHAQ

2 lentelė. Sisteminės raudonosios vilkligės ligos aktyvumo indeksas (angl. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI))

POŽYMIS	ĮVERTINIMAS (0-jei požymio nenustatoma)
Traukuliai	8
Psichozė	8
Organinis smegenų pakenkimas	8
Matymo sutrikimai	8
Galvinio nervo pakenkimas	8
Galvos skausmai dėl ligos	8
Smegenų kraujotakos sutrikimas	8
Vaskulitas	8
Artritas	4

Miozitas	4
Cilindrai šlapime (grūdėti ar eritrocitiniai)	4
Hematurija(>5 eritrocitų/regėjimo lauke)	4
Proteinurija (>0,5 g/24 val.)	4
Piurija(>5 leuk./reg.lauke)	4
Naujas eriteminis bėrimas	4
Alopecija	4
Gleivinės opos (burnos arba nosies)	4
Pleuralgija	4
Perikarditas	4
Žemas komplemento/ų kiekis (C3,C4,CH50)	2
Anti-DNR kiekio padidėjimas	2
Neinfekcinis karščiavimas (>38 C)	1
Trombocitopenija (<100x 10 ⁹ /l)	1
Leukopenija (ne vaistų sąlygota)(<3x10 ⁹ /l)	1

Požymis turi būti nustatytas pokalbio metu arba per paskutines 10 dienų.

Aktyvumo kategorijos pagal SLEDAI :

- 1) Neaktyvi liga- SLEDAI =0;
- 2) Nedidelio aktyvumo-SLEDAI nuo 1 iki 5;
- 3) Vidutinio aktyvumo- SLEDAI nuo 6 iki 10;
- 4) Aktyvi liga- SLEDAI nuo 11 iki 19;
- 5) Labai aukšto aktyvumo liga- SLEDAI >= 20

Ligos eiga pagal SLEDAI :

- 1) SRV progresavimas- SLEDAI indekso padidėjimas daugiau kaip 3;
- 2) SRV pagerėjimas – SLEDAI indekso sumažėjimas daugiau kaip 3;
- 3) Išlieka aktyvi ligos eiga- SLEDAI pokytis 3.
- 4) Remisija- SLEDAI = 0.

V. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Ligos, su kuriomis dažniausiai diferencijuojama SRV (diferencinei diagnostikai gali tekti atlikti aukščiau nemintus papildomus tyrimus ir/arba pacientas gali būti nukreiptas kitų specialistų konsultacijai):

1. Jungiamojo audinio ligos: Sjogreno sindromas, sisteminė skleroderma, mišri jungiamojo audinio liga ir kt.
3. vaskulitai;
4. miozitai;
5. antrinės artropatijos ir artritai (sąlygoti skydliaukės ligų, cukrinio diabeto, leukemijos, limfomos ir kt.);

6. minkštųjų audinių patologija ir fibromialgija;

7. lėtinės ir ūmios infekcinės ligos (citomegalo virusinė infekcija, parvovirusinė infekcija, infekcinė mononukleozė, virusiniai hepatitai C ir B, toksoplazmozė, Laimo boreliozė ir kt.);

8. vartojamų vaistų nepageidaujamas poveikis;

9. kitos SRV kliniką imituojančios organų ar organų sistemų ligos (hipo/hipertireozė, autoimuninis tiroiditas, neuropatinė artropatija, sarkoidozė, mielominė liga, paraneoplastiniai artritai, hemochromatozė, pirminis antifosfolipidinis sindromas ir kt.).

VI. LIGOS (PROCEDŪROS) KODAS, KLASIFIKACIJA PAGAL TLK-10 IR DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

Pagal tarptautinės statistinės ligų ir susijusių sveikatos sutrikimų klasifikacijos, peržiūrėto ir pataisyto leidimo, Australijos modifikaciją (TLK -10-AM)(6) SRV klasifikuojama :

M32 Sistemine raudonoji vilklige

M32.0 Vaistų sukelta sisteminė raudonoji vilklige

M32.1†

Sisteminė raudonoji vilklige su organų arba sistemų pažeidimu

Libmano-Sakso (Libman-Sacks) liga (I39*)

Vilkliginis perikarditas (I32.8*)

Sisteminė raudonoji vilklige su:

- inkstų pažeidimu (N08.5*, N16.4*)
- plaučių pažeidimu (J99.1*)

M32.8 Kitos sisteminės raudonosios vilkligės formos

M32.9 Sistemine raudonoji vilklige, nepatikslinta

VII. ILGALAIKĖ PACIENTŲ SVEIKATOS PRIEŽIŪRA

Ilgalaikės SRV sveikatos priežiūros tikslas yra užtikrinti visų asmens sveikatos priežiūros lygių paslaugų nenutrūkstamą teikimą ir jų perimamumą. Nuo SRV diagnozės patvirtinimo dienos pacientui turi būti užtikrinta:

- nuolatinė pirminiame lygyje dirbančio vaikų ligų gydytojo arba bendrosios praktikos gydytojo priežiūra;
- ligos sunkumą atitinkantis medikamentinis ir reabilitacinis gydymas;
- konsultacinė gydytojų specialistų pagalba III lygio vaikų ligų centruose.

reumatologo priežiūra

III lygio vaikų ligų centrų funkcijos yra šios:

- nustatyti ir tikslinti SRV diagnozę;
- įvertinti ligos sunkumą;
- rekomenduoti ir atlikti būtinus tyrimus;
- gydyti ligos paūmėjimus ir komplikacijas;

- mokyti pacientą ir jo šeimos narius;
- konsultuoti šeimos planavimo klausimais;
- teikti psichologinę pagalbą.

III lygio vaikų ligų centro specialistai ir/ar vaikų reumatologas turėtų glaudžiai bendradarbiauti su pirminės sveikatos priežiūros gydytojais, teikti aiškias ilgalaikio ir ligos paūmėjimo gydymo, mitybos ir priežiūros rekomendacijas, nurodyti planinių kartotinių konsultacijų datas. Pacientams, kuriems liga diagnozuota naujai, ir tiems, kurių ligos eiga sunkesnė, rekomenduojama apsilankyti III lygio vaikų ligų centre ir/ar pas vaikų reumatologą kas 2 savaites - 1 mėnesį remisijos indukcijos etape, kas 3 mėnesius - palaikomojo gydymo etape, ilgalaikės stebėsenos etape, o tiems, kurie serga netipinėmis arba lengvomis ligos formomis, užtenka 2–4 konsultacijų per metus. Pagrindinis ilgalaikės priežiūros vykdytojas yra pirminės sveikatos priežiūros grandies gydytojas.

SRV sergantis vaikas turėtų būti apžiūrimas ne rečiau kaip kas 1–3 mėn. Per kiekvieną apsilankymą gydytojui privalu įvertinti klinikinių ligos požymių intensyvumą, mitybos ypatumus, fizinį vystymąsi (svoris, ūgis, krūtinės ir pilvo apimtis ir kt.), psichologinę būseną, patikrinti vaistų vartojimą, atlikti būtinus tyrimus, pagal specialistų rekomendacijas išrašyti vaistus, rūpintis paciento skiepijimu, reabilitacija, neįgalumu, siunčiant pacientą Gydytojų konsultacinei komisijai (GKK).

Vaikams, sergantiems sisteminė raudonąja vilklige rekomenduojam kas 3 mėn. ar dažniau (jei yra nusiskundimų) atlikti šiuos tyrimus:

- bendrą kraujo tyrimą,
- eritrocitų nusėdimo greitį,
- bendrą šlapimo tyrimą,
- c reaktyvinį baltymą,
- komplemento tyrimą - C₃ ir C₄ (sumažėję rodikliai koreliuoja su ligos aktyvumu).
- Anti ds DNR – rodiklis, atspindi ligos aktyvumą.

Rekomenduojama atlikti ligos pradžioje, o vėliau 1 k/m. :

- krešėjimo mo sistemos tyrimas, fibrinogeną,
- Lupus antikoaguliantą ir antikardiolipiną IgG ir Ig M,
- skydliaukės hormonus,
- lipidogramą,
- vitamino D₃ tyrimą.
- ANA , Anti-ds DNR, ENA,
- antikūnius dėl tymų, vėjaraupių.

Bendrosios rekomendacijos sergant sisteminė raudonąja vilklige:

1. Vengti UV spindulių, naudoti apsauginius kremus su filtrais, kur SPF 50-60.
2. Atlikti visus įprastinius skiepijimus ir papildomai skirti vakcinas prieš pneumokokinę infekciją ir gripą. Užtikrinti pakankamą kiekį kalcio ir vitamino D₃ poreikį maiste ar skiriant maisto papildus.
3. Rekomenduoti reguliarią fizinę veiklą, neskatinanti neaktyvaus gyvenimo būdo.
4. Esant osteoporozei užtikrinti adekvatų gydymą.

5. Kardiovaskulinės rizikos įvertinimas ir prevencija: rūkymo nutraukimas, subalansuota mityba ir svorio reguliavimas (ypač gydant gliukokortikosteroidais)

SRV pacientų perdavimas suaugusiųjų specialistų priežiūrai

- Iki 18 metų amžiaus pacientus, sergančius SRV, gydo vaikų ligų specialistai.
- Sulaukusius 18 metų pacientus rekomenduojama laipsniškai perduoti suaugusiųjų specialistų priežiūrai.
 - Pirmaisiais suaugusiųjų priežiūros metais rekomenduojama glaudžiai bendradarbiauti vaikų ir suaugusiųjų specialistams, rengiant bendrus konsiliumus ir kitas priemones, reikalingas pacientų priežiūros tęstinumui užtikrinti.
- Perduodant pacientą suaugusiųjų specialistams, būtina pateikti ligos istorijos išrašą, diagnozės pagrindimą, anksčiau skirtus ir taikytus gydymo metodus.

SRV gydymo uždaviniai:

- ankstyva ir agresyvi terapija yra pagrindinis siekiant gerinti ligos išėtis, funkcijas, mažinant organų pažeidimą;
- gydymas individualus, atsižvelgiant į ligos kliniką, aktyvumą, vaistų toleravimą;
- siekti geriausio įmanomo paciento fizinio vystymosi;
- sulėtinti organų taikinių pažeidimą, funkcijos blogėjimą;
- siekti anksti atpažinti komplikacijas ir sumažinti potencialiai didesnę onkologinių ligų riziką;
- siekti ilgalaikių ligos remisijų;
- išvengti šalutinių reakcijų ir gydymo komplikacijų;
- siekti geriausios įmanomos paciento gyvenimo kokybės.

VIII. BENDRIEJI MEDIKAMENTINIO, NEMEDIKAMENTINIO IR CHIRURGINIO GYDYMO PRINCIPAI

Gydymas turi būti individualus, ilgalaikis, gerinantis gyvenimo kokybę, apsaugantis nuo organų pakenkimo, užtikrinantis ilgą išgyvenamumą. To siekiama kontroliuojant ligos aktyvumą, mažinant gretutinių būklių sukeltus simptomus ir gydymui reikalingų vaistų toksiškumą.

Gydymas parenkamas atsižvelgiant į ligos aktyvumą, išplitimą vidaus organuose, organų pažeidimo sunkumą, SRV blogos prognozės veiksnis.

Gydymas skirstomas į bendrąsias pagalbos priemones, medikamentinę (specifinę ir simptominių/sindrominių), chirurginę bei kitus gydymo metodus (pakaitinė inkstų, plazmos terapija, inkstų transplantacija ir kt.).

Gydymo tikslas – pasiekti remisiją, užtikrinant gerą paciento gyvenimo kokybę, apsaugant organus nuo pažeidimo, išvengiant ligos atkryčių, o kai tai neįmanoma – siekti minimalaus SRV ligos aktyvumo.

1. Remisija - klinikinių simptomų organuose - taikiniuose išnykimas (pagal SLEDAI – 0 balų).

2. Minimalus ligos aktyvumas – simptomai, nesukeliantys pažeistų organų ar sistemų nepakankamumo; gali išlikti minimalus serologinių ligos markerių aktyvumas (SLEDAI 1-5 balai).
3. Lupus nefrito remisija - baltymo/kreatinino šlapime santykis < 50 mg/mmol ir normali ar beveik normali inkstų funkcija (GFG nukrypimas 10%). Dalinis atsakas į gydymą apibrėžiamas kaip ≥50% proteinurijos sumažėjimas iki subnefrozinio lygmens ir normali ar beveik normali inkstų funkcija.
4. Inkstų pažeidimo atveju pilna ar dalinė remisija turi būti pasiekta per 6 - 12 mėnesių, nepasiekus – intensyvinamas gydymo režimas.

Nerekomenduojama intensyvuoti gydymo, remiantis vien serologinių ligos markerių aktyvumu, nesant klinikinių ligos simptomų .

Vaistų sukeltos vilkligės atveju, nutraukus simptomus sukėlusį medikamentą, simptomai dažniausiai regresuoja savaime.

Specifinį medikamentinį gydymą parenka gydytojas vaikų reumatologas, įvertindamas ligos aktyvumą, vidaus organų pažeidimą, gretutines ligas, registruotas vaistų indikacijas, kontraindikacijas ir galimus vaistų pašalinius poveikius, publikuotus klinikinių tyrimų duomenis, tarptautines rekomendacijas, esant indikacijoms - konsultuodamasis su kitais gydytojais specialistais, atsižvelgdamas į informuoto paciento nuomonę. Gydymą sudaro imuninę sistemą veikiantys vaistai: gliukokortikosteroidai, antimaliariniai vaistai (hidroksichlorochinas), leflunomidai, dapsonas, imunosupresantai (metotreksatas, azatioprinai, mikofenolato mofetilis, ciklofosfamidas, ciklosporinas A), intraveniniai imunoglobulinai, biologinė terapija ir kt. Specifinių vaistų paskyrimo pacientui eiliškumą apibrėžia jų indikacijos, veikimo mechanizmas, vartojimo būdas, rekomendacijų klasė, įrodymų lygmuo.

8.1. SPECIFINIS GYDYMAS

1. SRV gydyti pradama gliukokortikosteroidais. Nesant atsako ar nepavykus pasiekti saugios minimalios palaikomosios gliukokortikosteroidų dozės, skiriamas gydymas imunosupresiniais vaistais – ciklofosfamidu, azatioprinu, mikofenolato mofetiliu, metotreksatu, kitais cheminiais preparatais ar biologine terapija ;
2. SRV su vidaus organų pažeidimu gydoma gliukokortikosteroidų ir imunosupresinio vaisto deriniu :
 - SRV su inkstų pažeidimu gydoma atsižvelgiant į EULAR 2012 m. vilkligės, esant inkstų pažeidimui, gydymo rekomendacijas;
 - SRV su nervų sistemos pažeidimu gydoma, atsižvelgiant į EULAR 2010 m. vilkligės, esant nervų sistemos pažeidimui, gydymo rekomendacijas;
3. Nustačius blogos prognozės veiksnių (pvz., lupus nefrito atveju - ūmų inkstų funkcijos blogėjimą, kitų gyvybiškai svarbių organų pažeidimą), skiriamas imunosupresinis gydymas maksimaliomis toleruojamomis/ leistinomis dozėmis, per burną ar intraveniškai, derinant su intraveniniu gliukokortikosteroidu.
4. Skiriant ciklofosfamidą, dėl galimo neigiamo poveikio reprodukciniam organams ir kancerogeninio poveikio (šlapimo pūslės karcinoma, gimdos kaklelio displazija), tiesiogiai susijusio su kumuliacine doze, rekomenduojama neviršyti 6-9 g suminės dozės ;

5. Gliukokortikosteroidai dėl jų pašalinio poveikio turi būti skiriami kuo trumpesniais gydymo kursais, dozės mažinimo tikslu kombinuojami su kitais imuninę sistemą veikiančiais vaistais, siekiant kuo mažesnių palaikomųjų dozių, kai dėl ligos aktyvumo nepavyksta visai jų nutraukti.

6. Pagerėjus po remisiją/pagerėjimą indukuojančio gydymo, tęsiamas palaikomasis imunosupresinis gydymas pasirinktu medikamentu mažesnėmis dozėmis, derinant su mažomis gliukokortikosteroidų dozėmis. Palaikomojo imunosupresinio gydymo trukmė priklauso nuo pažeisto organo (lupus nefrito atveju 3 metai). Palaikomasis gydymas nutraukiamas laipsniškai, pradedant nuo gliukokortikosteroidų.

Medikamentai specifiniam gydymui skiriami vaikų reumatologo ir/arba specialisto pagal profesinei kvalifikacijai priskirtą kompetenciją sprendimu. Simptominiam ar/ir sindrominiam gydymui skiriami vaistai: nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), kraujotaką gerinantys vaistai, medikamentai, skirti antrinio antifosfolipidinio sindromo, antrinės osteoporozės, antrinės arterinės hipertenzijos ir kt. būklių gydymui. Esant indikacijoms – simptominio/sindrominio gydymo korekcijai pacientas nukreipiamas kitiems gydytojams – specialistams (vaikų kardiologui, vaikų pulmonologui, angiochirurgui, vaikų hematologui ir t.t.). Simptominių vaistų paskyrimo pacientui eiliškumą apibrėžia jų indikacijos, veikimo mechanizmas, vartojimo būdas, rekomendacijų klasė, įrodymų lygmuo, ligų gydymo algoritmai.

8.2 SRV gydyti naudojami medikamentai

1. Gliukokortikosteroidai (tabletės, injekcijos į veną) - naudojami kaip pradinė ir palaikomoji terapija, palaipsniui mažinanti uždegiminius procesus, bet turinti daug pašalinių reakcijų.

- Skiriamas prednizolonas 1-2 mg/kg/ p per burną kaip pradinė dozė, vėliau dozę palaipsniui mažinant.
- Esant audringai ligos eigai , aukštiems uždegiminiams rodikliams skiriama prednizolono puls terapija į veną (pvz. 30 mg/kg 3 dienas iš eilės), vėliau skiriant prednizoloną per burną palaipsniui mažinant dozę.

2. Ligą modifikuojantys vaistai:

- Hidroksichlorochinas (tabletės) 5-6,5 mg/kg/d (maksimali dozė 400 mg) skiriamas esant odos ir sąnarių pažeidimui, taip pat stebimas riebalus mažinantis efektas, rekomenduojamas daugumai pacientų.
- Azatioprinas (tabletės) 1 mg/kg/p, dozę galima didinti iki 3 mg/kg/p , skiriamas kaip pirmo pasirinkimo vaistas, esant vidutiniam ligos aktyvumui. Pašaliniai vaisto poveikiai stebimi retai, bet stebimi pykinimas, nuovargis, plaukų slinkimas, kaulų čiulpų slopinimas.
- Mycofenolato mofetilis (tabletės) 10-20 mg/kg/d dozuojant per 2 kartus arba 600mg/m² per 2 k/d , skiriamas lengvos eigos sisteminei raudonajai vilkligei gydyti. Dažniausias pašalinis poveikis - virškinamojo trakto disfunkcija.
- Ciklofosfamidai(tabletės, injekcijos į veną) skiriamas pulsterapijai 1k/mėnesį 500-1000 mg/m² kūno paviršiaus plotui(maksimali dozė 1,2 g) 6 mėn. Naudojamas esant sunkiai sisteminės raudonosios vilkligės formai, kai yra daugybiniai organų sistemos pažeidimai, nervų sistemos pažeidimai. Skiriamas kartu su intraveninių gliukokortikoidų pulsterapija. Turi gana daug pašalinių poveikių: kaulų čiulpų supresija, plaukų netekimas, lytinių ląstelių slopinimas, hemoraginio cistito išsivystymas. Rekomenduojama rinktis intraveninį vaisto skyrimo metodą nei skirti vaistą per burną.
- Metotreksatas (tabletės, injekcijos po oda) skiriamas, esant refrakterinei ligos eigai (odos- sąnarių pažeidimai), esant artritui (negavus efekto nuo hidroksichlorochino ir

gliukokortikoidų), esant serozitui, odos simptomams, neuropsichiatriniam pažeidimui (tuomet skiriamas intratekaliai)

- Ciklosporinas (tabletės) - antro pasirinkimo vaistas, skiriamas diagnozavus lupus nefritą, odos pažeidimus, serozitus, esant aktyviai SRV.

3. Biologinė terapija- skiriamas Rituximabas, Belimumabas. Tai antros eilės medikamentai. Skiriamas esant aktyviai SRV su teigiamais anti – ds DNR ir mažais komplemento (nepakankamai ištirtas CNS pažeidimo / sunkaus nefrito atveju) titrais . Vartojamas tik eksperto nurodymu, bei nesant efekto nuo pirmos eilės pasirinkimo vaistų.

4. Intraveniniai imunoglobulinai(injekuojami, į/v) skiriami kaip antro pasirinkimo vaistai karščiuojantiems; nėštumo metu, esant hematologiniam pažeidimui, serozitui, nefritui.

5. Simptominiam gydymui vartojami medikamentai :

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), (tabletės, injekcijos į raumenis, į veną) vartojami esant muskuloskeletiniams simptomams, karščiavimui, galvos skausmui, nedidelio aktyvumo serozitui, esant nekomplikuotai SRV.

Kalcio kanalų blokatoriai (tabletės) vartojami Reino (Raynaud) sindromo atveju.

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) arba angiotenzino receptorių blokatoriai (tabletės) skiriami, esant proteinurijai (baltymo/kreatinino šlapime santykiui > 50 mg/mmol) ar hipertenzijai dėl vilkligės sukkelto nefrito gydymui.

Priešepileptinė terapija skiriama po buvusio priepuolio dėl vilkligės su nervų sistemos pažeidimu

Dopamino antagonistai vartotini chorėjos atveju dėl vilkligės su nervų sistemos pažeidimu.

Antidepresantai skiriami depresijos atveju dėl vilkligės sukkelto nervų sistemos pažeidimo.

Antipsichotiniai vaistai skirtini psichozės atveju dėl vilkligės sukkelto nervų sistemos pažeidimo.

Kalcis ir vitaminas D (skiriama 400-2000 TV/d) vartojami gliukokortikosteroidų sukeltos osteoporozės prevencijai.

Protonų pompos inhibitoriai vartotini nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir gliukokortikosteroidų sukkeliamų opų profilaktikai.

8.3 Kiti gydymo metodai

SRV sergantiems pacientams rekomenduoja dieta, atsižvelgiant į vartojamus medikamentus ir gydymo schemas. Dauguma pacientų yra gydomi gliukokortikosteroidais, todėl jiems rekomenduojama maistas su nepadidintu druskos kiekiu, su sumažintu riebalų kiekiu maiste bei turtinga kalciumu dieta.

SRV sergantiejiems pacientams gali būti taikomi visi pakaitinės inkstų terapijos metodai. Peritoninė dializė susijusi su didesne infekcijos rizika skiriant imunosupresinį gydymą ir su didesne kraujagyslinių trombozių rizika pacientams, turintiems antifosfolipidinių antikūnų.

Inkstų transplantacija turėtų būti atliekama, esant remisijai ar esant minimaliam ligos aktyvumui mažiausiai 3-6 mėnesius. Geresni rezultatai gaunami, esant gyvam donorui ir transplantacijas pradėdant iki planinių hemodializių. Antifosfolipidinių antikūnų buvimas susijęs su kraujagysliniais įvykiais transplantuotame inkste.

Pakaitinė plazmos terapija skiriama specialistų konsiliumo sprendimu kaip antraeilis gydymas, esant neefektyviam pirmaeiliam medikamentiniam gydymui, gali būti derinama su pirmaeiliais imuninę sistemą veikiančiais vaistais .

Kitos gydymo metodikos, esančios klinikinių tyrimų stadijose ir /ar aprašytos kaip taikytos sėkmingų pavienių klinikinių atvejų metu (pvz. kaulų čiulpų transplantacija ir kt.) gali būti skiriamos esant gydymui atspariai vilkligei po specialistų konsiliumo, teisės aktų nustatyta tvarka.

IX. SISTEMINĖ RAUDONOJI VILKLIGĖ IR NĖŠTUMAS

Nėštumą rekomenduojama planuoti, kai SRV yra neaktyvi mažiausiai 6 mėnesius, įvertinus vartojamų ar vartotų vaistų galimą poveikį nėštumo ir vaisiaus rizikai. SRV sergančiai nėščiajai rekomenduojamas dažnesnis monitoravimas, nes nėštumas gali padidinti SRV aktyvumą. Esant inkstų pažeidimui ir/ar antifosfolipidiniam sindromui, SRV serganti nėščioji turi būti bent kas 4 savaites stebima vaikų reumatologo ir ginekologo dėl galimos preeklampsijos; Esant inkstų pažeidimui ir/ar antifosfolipidiniam sindromui, preeklampsijos rizikai mažinti ir pirminei trombozių profilaktikai nėštumo metu rekomenduojamas aspirinas, antrinei trombozių profilaktikai ir vaisiaus netekimo prevencijai rekomenduojamas gydymas nefrakcionuoto/ MMM heparino ir aspirino deriniu.

SRV susijusi su didesne rizika vaisiui: persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimdymo, intrauterinio augimo sutrikimo ir naujagimių širdies blokados rizika, ypač jei nėščiajai yra/buvo diagnozuotas inkstų pažeidimas, antifosfolipidinis sindromas ar randami anti – Ro ir/ar anti - La antikūnai.

Nėštumo metu gali būti skiriami šie vaistai:

- mažos prednizolono dozės,
- hidroksichlorochinas,
- azatiopinas,
- mažos aspirino dozės,
- esant lupus nefrito paūmėjimui: kalcineurino inhibitoriai, intraveninis imunoglobulinas, imunoadsorbicija, pakaitinė plazmos terapija,
- hipertenzijos korekcijai rekomenduojami nifedipinas arba labetololis; renino/ angiotenzino sistemos receptorių blokatoriai nerekomenduojami dėl potencialaus teratogeninio poveikio pirmą nėštumo trimestrą.

Gydymo intensyvumas esant inkstų pažeidimui neturėtų būti sumažintas artėjant gimdymui. Mikofenolato mofetilis, ciklofosfamidai, metotreksatas ir biologinė terapija nėštumo metu kontraindikuotini ir rekomenduojama juos nutraukti prieš 3-4 mėnesius iki nėštumo, priklausomai nuo skiriamo vaisto metabolizmo.

X. INKSTŲ PAŽEIDIMO VERTINIMAS, GYDYMAS

Inkstų pažeidimas viena iš dažniausių SRV komplikacijų. Jis randamas 60-80 % ligos atvejų. Vaikų amžiuje pasireiškiantis anksčiau ir su didesniu ligos aktyvumas nei lyginant su suaugusiais pacientais sergančiais SRV.

Inkstų pažeidimo požymiai randami sergant SRV :

1. Proteinurija,
2. mikroskopinė hematurija,

3. nefrozinis sindromas,

4. hipertenzija,

5. inkstų funkcijos nepakankamumo požymiai: padidintas plazmos kreatinino lygis, GFG sumažėjimas.

Histologinio inkstų pakenkimo lygmens negalima nuspėti, atsižvelgiant į klinikinius ar serologinius požymius.

Ištyrimas

Rekomenduojama atlikti kas 3 mėnesius šiuos tyrimus :

- AKS matavimą,
- Šlapimo tyrimą,
- Rytiniame šlapime albumino/ kreatinino klirensu skaičiavimą,
- Paros šlapimo tyrimą.
- Inkstų funkciją atspindinčius rodiklius (kreatinino, GFG apskaičiavimas , plazmos albumino ištyrimas),
- Įprastinius SRV imunologinius markerius.

Inkstų pažeidimą pacientui, sergančiam SRV, gali lemti ne tik glomerulonefritas, bet ir intersticinis nefritas, tubulinės inkstų ligos, trombotinės mikroangiopatijos, vaskulitas, aterosklerozė ar lupus vaskulopatija. Tam, kad galėtume patvirtinti inkstų pažeidimą, diferencijuoti šias patologijas ir tiksliau numatyti ligos prognozę ir parinkti gydymo taktiką rekomenduojama atlikti inkstų biopsiją ir biopsinės medžiagos histologinį ištyrimą.

Inkstų biopsija atliekama, kai šlapime nustatoma proteinurija $\geq 0,5\text{g} / 24$ valandas kartu esant glomerulinės kilmės hematurijai ir/ar ląsteliniais cilindrams. Inkstų biopsija būtina ir yra nepakeičiamas tyrimas daugeliu atvejų, nes klinikiniai, serologiniai ar laboratoriniai tyrimai negali tiksliai prognozuoti histologinio tyrimo rezultatų. Pakartotina inkstų biopsija galima šiais atvejais:

a) negavus atsako ar pablogėjus simptomams, gydant imunosupresiniais vaistais ar biologine terapija (nepavykus pasiekti proteinurijos lygio sumažėjimo $\geq 50\%$, persistuojant proteinurijai metus laiko ir/ar mažėjant GFG);

b) esant lupus nefrito (LN) recidyvui, siekiant įvertinti pokyčius: histologinės klasės progresavimą, fibrozės procentą, kas leidžia prognozuoti tolesnę ligos eigą bei diferencijuoti nuo kitų ligų .

Biopsijos rezultatai vertinami pagal Tarptautinės nefrologų asociacijos/Inkstų patologų asociacijos 2003 metų lupus nefrito klasifikaciją (angl. International society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis) .

INKSTU PAŽEIDIMO MORFOLOGINĖ KLASIFIKACIJA IR PROGNOZĖS VERTINIMAS

I klasė : 1. Minimalių pokyčių mezanginis vilkliginis nefritas

2. Normalūs glomerulai šviesos mikroskopijoje bet stebimi imuninių kompleksų depozitai imunofluorescencijos tyrime

II klasė : 1. Mezangioproliferacinis vilkliginis nefritas

2. Šviesos mikroskope matomas padidėjęs mezangiūmo ląstelingumas arba mezangiūmo matriksa pagausėjimas ir imuninių kompleksų nuosėdos.

3. Gali būti nedaug izoliuotų subepitelinių ar subendotelinių nuosėdų matomų imunofluorescentiniu ar elektroniniu mikroskopu, bet ne šviesos mikroskopijoje.

III klasė 1. Židininis proliferacinis nefritas

2. Aktyvus ar neaktyvus židininis, segmentinis ar išplitęs endokapiliarinis ar ekstrakapiliarinis glomerulonefritas apimantis < 50 % visų glomerulų, dažniausiai su židininiais subendoteliniais imuniniais depozitais, su ar be mezangiūmo pokyčių .

III (A) klasė Aktyvaus uždegimo vaizdas: židininis proliferacinis vilkliginis nefritas

III (A/C) klasė Aktyvaus ir lėtinio pažeidimo vaizdas: židininis proliferuojantis ir sklerozuojantis vilkliginis nefritas

III (C) klasė Lėtinis neaktyvūs pažeidimas su randiniais glomerulų pakitimais: židininis sklerozuojantis vilkliginis nefritas

IV klasė 1. Difuzinis proliferacinis nefritas.

2. Aktyvus ar neaktyvus židininis, segmentinis ar išplitęs endokapiliarinis ar ekstrakapiliarinis glomerulonefritas, apimantis ≥ 50 proc. visų glomerulų, dažniausiai su difuziniais subendoteliniais imuniniais depozitais, su ar be mezangiūmo pokyčių. Ši klasė yra skirstoma į du poklasius: difuzinį segmentinį (IV-S) vilkliginį nefritą kuomet ≥ 50 proc. pažeistų glomerulų stebimi segmentiniai pažeidimai ir difuzinį išplitusį (IV-G) vilkliginį nefritą, kai ≥ 50 proc. iš pažeistų glomerulų stebimi išplitę pažeidimai. Segmentinis pažeidimas yra suprantamas kai jis užima mažiau nei pusę glomerulo kapiliarų tinklo. Šiai klasei taip pat priskiriami atvejai su difuziniais, vadinamais "vielos kilpos" depozitais ir negausia glomerulų proliferacija ar be jos.

IV-S (A) klasė Aktyvus pažeidimas: difuzinis segmentinis proliferacinis vilkliginis nefritas

IV-G (A) klasė Aktyvus pažeidimas: difuzinis išplitęs proliferacinis vilkliginis nefritas

IV-S (A/C) klasė Aktyvus ir lėtinis pažeidimas: difuzinis segmentinis proliferacinis ir sklerozuojantis vilkliginis nefritas Aktyvus ir lėtinis pažeidimas: difuzinis išplitęs proliferacinis ir sklerozuojantis vilkliginis nefritas

INKSTU PAŽEIDIMO MORFOLOGINĖ KLASIFIKACIJA IR PROGNOZĖS VERTINIMAS (TESINYS)

IV-S (C) klasė Lėtinis neaktyvus pažeidimas su randais: difuzinis segmentinis sklerozinis vilkliginis nefritas

IV-G (C) klasė Lėtinis neaktyvus pažeidimas su randais: difuzinis išplitęs sklerozuojantis vilkliginis nefritas

V klasė 1. Membraninis lupus nefritas.

2. Išplitę arba segmentiniai subepiteliniai imuniniai depozitai arba jų morfologinis atitikmuo šviesos mikroskopijoje arba imunofluorescencijoje arba elektroninėje mikroskopijoje su ar be mezangiūmų pakitimų

3. V klasės vilkliginis nefritas gali būti kartu su III arba IV klase, tuo atveju nustatomos abi klasės kartu (V ir III arba V ir IV) .

4. V klasės vilkliginis nefritas su pažengusia inkstų skleroze

VI klasė 1.Pažengusios inkstų sklerozės vilkliginis nefritas

2.≥90% sklerozuotų glomerulų be liekamojo funkcinio aktyvumo

Gydymas

Gydymo tikslas yra indukuoti ligos remisiją, siekiant išvengti pašalinių vaistų poveikio, ligos atkryčio, pagerinti pacientų išgyvenamumą ir sumažinti mirtingumą. Jeigu pasisekė pasiekti ligos remisiją, siekiama kontroliuoti ligos aktyvumą, minimalizuojant medikamentinio gydymo toksinį poveikį paciento organizmui.

I, II klasės inkstų pažeidimas: skiriamas toks pats gydymas kaip ir pacientams sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo vilklige be inkstų pažeidimo ir gydymo schemose gali būti naudojamas azatioprinas.

III, IV klasės inkstų pažeidimas :rekomenduojama gydyti gliukokortikoidais kartu su mykofenolato mofetiliu ar ciklofosfamidą (1B) . Skiriant gliukokortikoidus rekomenduotinos prednizolono dozės 1 mg/kg/d (maksimali dozė 60 mg /d)(1B) . Esant ūminei inkstų nepakankamumo klinikai rekomenduojama methylprednizolono pulsterapija 3 dienas iš eilės (250-1000 mg /d į veną). Intraveninis ciklofosfido skyrimo būdai: mėnesinis intraveninis skyrimas 750 mg/m² kūno paviršiaus plotui (6 mėnesiams)(1B) , arba skirti 500 mg kas 2 savaites intraveniniu būdu (viso 6 pulsai per 3 mėnesius)(1B) .Jeigu pasirinkta antras skyrimo būdas kartu skirti ir methylprednizolono pulsą 750 mg/d 3 dienas), vėliau skiriant geriamą prednizoloną 0,5 mg/kg/d.

Mykofenolato mofetilio skiriama 1 g/d per 2 kartus, dozė palaipsniui didinama iki 2-2,5 g/d(1B)

Po įvadinės terapijos skiriamas palaikomasis gydymas. Čia naudojamos mažos geriamosios gliukokortikosteroidų dozės (maksimali dozė 10 mg/d , siekiant numažinti dozę iki mažiausiai efektyvios <5 mg/d) (2B) su mykofenolato mofetiliu (1,5-2 g/d) (1B) .Gydymo trukmė gydant mykofenolato mofetiliu turėtų būti bent 2 m. nuo pasiektos remisijos (2C). Gliukokortikosteroidai turėtų būti skiriami minimaliomis dozėmis, bet gydymo trukmė turėtų būti tokia pati kaip ir gydant kitais imunosupresiniais vaistais (mykofenolato mofetiliu ar azatioprinu (2C) .

V klasės inkstų pažeidimas: įvadinė terapijai siūloma taikyti geriamojo prednizolono 1 mg/kg/d (maksimali dozė 60 mg /d), vėliau dozę mažinant iki maksimaliai veiksmingos. Kartu rekomenduojama skirti ciklofosfamidą (1B), ciklosporiną (2 mg/kg/d – 5 mg/kg/d)(1B), takrolimus (0,15 mg/kg/d -0,2 mg/kg/d) ((2C), mykofenolato mofetilį (1B), azatiopriną(1,5 mg/kg/d -2 mg/kg /d) (1C).

Palaikomasis gydymas – skiriamos minimalios gliukokortikosteroidų dozės, mykofenolato mofetilis, kalcineurino inhibitoriai, azatioprinas (2B).

VI klasės inkstų pažeidimas : šiuo atveju rekomenduojama atlikti inkstų transplantaciją , tęsiant imunosupresinį gydymą, siekiant kontroliuoti ligos aktyvumą ir norint išvengti kartotinio inkstų pažeidimo.

Palaikomasis gydymas sergant vilkligės sukeltu inkstų pažeidimu:

- 1.Alternuojanti prednizolono terapija : 10-15 mg per burną alternatyviom dienom.
- 2.Hidroksichlorochinas 4-6 mg/kg/d (maksimali dozė 400 mg).
- 3.Azatioprinas 2-3 mg/kg 1 k/d arba

4. Mycofenolato mofetilis 300-600 mg/m²/dozė 2 k/d(maksimali dozė 2g/d).

Adekvataus gydymo kriterijai :

Dalinis atsakas: pacientui su >3,5 g /24 val proteinurija, randama mažėjanti proteinurija < 3,5 g/24 val. Pacientams su bazine buvusią <3,5 g/24 val proteinurija, > 50 % sumažėja proteinurija. Abejose situacijose stebima stabilizacija ar kreatinino kiekio sumažėjimas lyginant su pradiniais tyrimais.

Pilnas atsakas: serumo kreatininas < 1,2 mg /dl (ar sumažėja iki pradinių radinių, ar 15 %, jei buvo randama > 1,2 mg/dl, proteinurija <0,5 g/24 val. (nerandama aktyvių nuosėdų (< 5 eritrocitų, < 5 leukocitų,)), serumo albuminas > 3 g/l.

Atkryčio kriterijai

Nedidelis aktyvumas: daugėja eritrocitų, dismorfinių eritrocitų > 2 ar leukocitų kiekis

(ekliudavus infekciją)

Vidutinis aktyvumas: jei pradinis kreatininas < 2 mg/dl ir padidėja 0,2-1 mg/dl; jei buvo > 2 mg/dl ir padidėjo 0,4-1,5 mg/dl. Jei kreatinino/baltymo santykis < 0,5 ir padidėjo >1, jei buvo 0,5-1 ir padidėjo > 2.

Sunkus paūmėjimas: jeigu pradinis kreatininas < 2 mg/dl ir padidėjo >1 mg/dl. Jei kreatininas buvo > 2 mg/dl ir padidėjo > 1,5 mg/dl ir/ar baltymo/ kreatinino santykis >5.

XI. NERVŲ SISTEMOS PAŽEIDIMO VERTINIMAS, GYDYMAS

„Neurolupus“ – bauginanti ir gana dažna sisteminės raudonosios vilkligės komplikacija, pasireiškianti pažintinių ir psichiatrinių funkcijų sutrikimais, centrinės ir periferinės nervų sistemos pažeidimais.

Dažniausiai randami šie nervų sistemos pažeidimo simptomai sergant SRV :

- galvos skausmai (dažnis nesiskiria nuo bendros populiacijos);
- psichiatriniai ir pažintiniai sutrikimai 30-75% pacientų (dėl gaminamų Ak prieš neuronus, astrogliją ir endotelio ląsteles.);
- traukuliai būdingi 14-25% sergančių SRV;
- insultai, TIA 5-20%;
- aseptinis meningitas (pagal patologoanatominius duomenis g.b. iki 1/5 atvejų);
- judesių sutrikimai (choreja, ataksija, tortikolis, blefarospazmas, tremoras) <4% (vaikams svarbu diferencijuoti su reumatine karštine);
- mielopatija 1-5 % pacientų (39 % iš jų kaip pirminis ligos pasireiškimas);
- veidinio nervo pažeidimas (trigeminus neuralgija ar sensorinis sutrikimas) - retas ir praeinantis;
- nenormalūs akių judesiai ir ptozė (dažnai vienpusė) pasitaiko retai, tačiau gali kartotis;
- periferinės nervų sistemos pažeidimas retesnis nei CNS (mielitai, Guillain-Barre sindromas, lėtinė uždegiminė polineuropatija, *miastenija gravis*);
- antifosfolipidinis sindromas.

Etiopatogeneze: galvos smegenų žievinėje dalyje ir pagrindinėje kraujotakos sistemoje smulkių kraujagyslių baseine infarkto zonų susidarymas. Nervų sistemos pažeidimas dėl vaskulito atsiradimo yra retas. Yra žinoma tokia pažeidimo schema:

- Įvyksta kraujo krešumo sistemos sutrikimai, ko pasekoje atsiranda fibrino ir eritrocitų ekstravazacija bei endotelio ląstelių proliferacija, vėliau susidaro fibrino trombai, sąlygojantys smulkiųjų kraujagyslių trombozę ir mikroinfarktus smegenų žievėje.
- Gaminami imuninių kompleksų depozitai (gaminami Ak prieš neuronų, astroglijos ir endotelio ląsteles), kurie irgi sukelia krešumo sutrikimus bei mikroinfarktus. Pažeidimai gali būti tiek židininiai, tiek difuziniai.
- Išsivystęs vaskulitas: kraujagyslių sienelėse susidaro uždegiminiai infiltratai (leukocitoklastinis vaskulitas), dėl ko vystosi destruktiniai pokyčiai pažeistose kraujagyslėse.

Rizikos veiksniai, sąlygojantys nervų sistemos pažeidimus, sergant SRV :

1. Anksčiau buvę neuropsichiatriniai sutrikimai.
2. C3 ir C4 komplementų sumažėjimas.
3. Randami Anti-SS-B/La Ak.
4. Antifosfolipidinis sindromas.
5. Trombocitopenija.
6. Randami teigiami ANA.

Kada įtarti sisteminę raudonąją vilkligę su nervų sistemos pažeidimu?

- Jauni pacientai su pirmą kartą pasireiškiančiais sąmonės sutrikimais ar psichiatrinėmis būklėmis, insultu ar parkinsonizmu.
- Pacientai, kuriems pasireiškia daugiažidininė neurologinė simptomatika, ypač jei pažeista ir centrinė, ir periferinė nervų sistemos (pvz., įtariant išsėtinę sklerozę).
- Pacientams su galvinių nervų pažeidimais.
- Pacientams, turintiems mielopatijas be spaudimo reiškinių.
- Pacientams su chorėja, nepaaiškinama ataksija, miopatija ar polineuropatija.

Diagnostika

SRV diagnozė su nervų sistemos pažeidimu nustatoma remiantis klinikiniais ligos požymiais ir radus teigiamus autoantikūnus kraujo serume, atlikus stuburo juosmeninę punkciją ir ištyrus nugaros smegenų skystį (čia randamas nežymiai padidėjęs leukocitų kiekis ir baltymas, gliukozės kiekis yra normalus), bei atlikus elektroencefalogramą, galvos smegenų MRT .

Gydymas

Imunosupresija:

- Didelių dozių metilprednizolono pulsterapija i/v (1g x1, 3dienas). arba prednizolonas 60 mg/d. per burną (mažinant iki 10mg/d. kas sav.),
- ciklofosfamidą i/v pulsterapija 1x/savaitę ar per burną 2,5 mg/kg/d, gydymo kursas - 9-12 savaitių arba.
- azatiopriną 2mg/kg/d arba
- metotreksatą 7,5mg/sav., maksimali dozė 20 mg/sav.
- Imunoglobulinas/ talidomidas/ biologinė terapija – pavieniais atvejais.

Insulto profilaktika skiriama esant:

- Anifosfolipidiniais Ak,
 - Lupus antikoagulantui,
 - B2 glikoproteinui 1,
 - tromboembolijų klinika.
- Skiriamas Aspirinas 100 mg p/os.

Simptominis gydymas:

- Kalcio preparatai
- Protonų siurblio inhibitoriai
- Nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai

XII. NAUJAGIMIŲ VILKLIĖS SINDROMAS

Tai naujagimiams ir kūdikiams būdingas sindromas, kurio metu atsiranda odos bėrimas, širdies laidumo sutrikimas (blokados), kepenų pažeidimas bei citopenijos, rečiau – kaulų ir CNS sutrikimas.

Ši autoimuninė liga yra siejama su transplacentiniu motinos auto -antikūnų (SSA/Ro ir SSB/La) perdavimu vaisiui. Rizika naujagimiui susirgti, kai mamai randami SRV būdingi antikūnai, yra 2% sekancio nėštumo metu rizika auga iki 25%). Mamai gali būti nustatyta ar patvirtinta neišdiferencijuota autoimuninė liga, tokia kaip SRV, Sjogreno sindromas, neišdiferencijuotas autoimuninis sindromas ar reumatoidinis artritas.

Klinikiniai reiškiniai

Randami šie pažeidimai:

1.Oda- poūmis žiedinis eriteminis makulinis bėrimas, teleangiektazijos.

Bėrimas pranyksta savaime apie 6 gyvenimo mėnesį. Kartais bėrimas tampa tipinis, periorbitinis ir skruostų srities, veidui suteikiantis „barsuko“ išvaizdą, eriteminis, dažnai randinis.

2.Širdis - įgimta pilna ar dalinė širdies blokada, kardiomiopatija, prailgėjęs QT intervalas, sinusinė bradikardija, dariniai širdyje.

Dažniausiai randama atrioventrikulinė (AV) blokada. Ši patologija jau gali būti nustatoma iki gimimo, prenataliai antrą-trečią nėštumo trimestrą. Dėl šios patologijos naujagimių mirtingumas siekia iki 20-30%. Daugumai naujagimių su sunkia širdies pažeida reikalinga skubi elektrinio širdies veiklos stimulatoriaus (EKS) implantavimo procedūra. Kai kuriais atvejais pacientai lieka asimptomiški ir klinikiniai širdies pažeidimo simptomai išryškėja tik paauglystėje. Atsiranda alpimai, kurių gydymui reikia EKS sistemos implantavimo.

3. Kepenų ir tulžies sistemos pažeidimas - kepenų fermentų kiekio padidėjimas, cholestazė, ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas.

4. Kraujo pokyčiai- trombocitopenija, rečiau kitos citopenijos.

Pacientams, kuriems nustatyta odos, kepenų ar kraujodaros sistemos pažeidimai, dažniausiai pasveiksta savaime 4-6 gyvenimo mėnesį, kai pasišalina iš motinos gauti antikūnai.

Ištyrimas

Naujagimių SRV diagnozė nustatoma, remiantis klinikiniais ligos požymiais ir radus teigiamus autoantikūnus motinos ir naujagimio kraujo serume.

Rekomenduojam atlikti odos biopsiją, jei yra bėrimai ir neaiški diagnozė.

Diferencinė diagnostika

Naujagimiui įtariant SRV, svarbu diferencijuoti nuo keturių galimų būklių, panašių į SRV: įgimtos raudoniukės, įgimto sifilio, Bloom, Rothmund-Thomson bei Cockayne sindromų.

Gydymas

1. Būtina kruopšti prenatalinė ir postnatalinė rizikingų nėštumų priežiūra (kartotini vaisiaus ultragrasiniai tyrimai, EKG registravimas po gimimo).

2. Mamai skiriami sisteminiai fluoruoti gliukokortikosteroidai (deksametazonas, beklametazonas), kurie patenka per placentą į vaisiaus kraujotaką ir apsaugo nuo širdies laidžiosios sistemos pažeidimo progresavimo.

3. Naujagimiui dėl AV blokados gali prireikti elektrinio širdies veiklos stimulatoriaus implantavimo procedūros, jei širdies susitraukimų dažnis mažesnis nei 55 k/min.

4. Odos pažeidimai yra gydomi vietiskai naudojant gliukokortikoidų tepalus, kremus su aukštu SPF indeksu, bei vengiant tiesioginių saulės spindulių.

Prognozė

Odos, kepenų ar kraujodaros sistemos pažeidimai išnyksta savaime 4-6 gyvenimo mėnesį, kai pasišalina iš motinos gauti antikūnai.

Pilna AV blokada ar kardiomiopatija gali būti pavojingos gyvybei būklės reikalaujančios skubaus gydymo.

Naujagimiams, kuriems buvo diagnozuotas naujagimių vilkligės sindromas, turi padidintą riziką vėliau sirgti autoimuninėmis ligomis.

XIII. VAISTŲ SUKELTA VILKLIGĖ

Vaistų sukeltos SRV atveju (kadangi nėra suformuluotų vaistų sukeltos SRV kriterijų ir dažniausiai liga (paciento ištyrimo duomenys) netenkina SRV klasifikacinių kriterijų), diagnozė nustatoma patvirtinus, kad ligos simptomai prasidėjo vaisto, galinčio sukelti šį susirgimą vartojimo metu ar esant išlikusiai vartoto vaisto koncentracijai organizme. Kliniškai tai lengvesnės eigos liga nei SRV, dažniausiai turi mažiau nei 4 klinikinius kriterijus. Nutraukus ligą sukeliančio vaisto vartojimą, pasiekama remisija, trunkanti keletą mėnesių.

Vaikų populiacijoje dažniausiai ligą sukiantys vaistai yra monociklinas, chlorpromazinas, hidralazinas, izoniazdas, metildopa, prokainamidas ir chinidinas.

Kraujo serume randama antihistoninių autoantikūnų, nerandama anti-ds DNR ir anti-SM antikūnų, nepakinta komplemento komponentai. Simptomai išnyksta nutraukus provokuojančio vaisto naudojimą. Trumpalaikė terapija NVNU, hidroksichlorochinu arba mažomis kortikosteroidų dozėmis sumažina simptomų pasireiškimą.

XIV. PROGNOZĖ

SRV yra lėtinė liga. Pradėjus agresyvų gydymą imunosupresiniais vaistais pagerėjo ligos prognozė ir gyvenimo kokybė. Dabar 10 metų išgyvenamumas siekia 90 procentų. Blogiausia prognozė išlieka vaikams dėl ūmios ligos komplikacijų bei gydymo šalutinio poveikio. Dauguma mirčių įvyksta dėl infekcijų, nefrito, inkstų funkcijos nepakankamumo, neurologinio pažeidimo ar kraujavimo iš plaučių. Gali išsivystyti miokardo infarkto klinika dėl užsitęsusio uždegiminio proceso ar dėl ilgalaikio steroidų vartojimo.

Metodines rekomendacijas ruošė:

LSMU Vaikų ligų klinikos gydytoja Rima Šileikienė, Eivenių 2, Kaunas

LSMU Vaikų ligų klinikos gydytoja Migla Žėbienė, Eivenių 2, Kaunas

XV.LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E et al. Initial presentation of childhood onset systemic lupus erythematosus a French multicenter study. *J.Pediatr* 2005;146(5): 648- 53.
2. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrell PN, Hebert D. Clinical and laboratory characteristics and long term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus a longitudinal study. *J. Pediatr* 2008;152(4): 550 - 56.
3. Watson L, Leon V, Pilkington C et al. Disease activity, severity and damage in the UK juvenile onset systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2012;64(7): 2356-65.
4. Hochberg AJ, Silman AJ, Smolen JS. *Rheumatology*. Mosby 2015; 1021-1130.
5. Miltinienė D. Uždegiminių reumatinių ligų paplitimas Vilniaus mieste. Daktaro disertacija Vilnius 2009 m.
6. [http:// ebook.vlk.lt/evadovas](http://ebook.vlk.lt/evadovas)
7. Klein-Gitelman M. Systemic lupus erythematosus in children- clinical manifestation and diagnosis. Up to date, last updated Aug 16, 2016, prieiga per internetą <https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis>
8. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2677-86
9. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus – a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestation of lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6:84-95.
10. Foster H, Brogan PA. *Oxford Specialist Handbook in Paediatric Rheumatology*. Oxford medical publication 2012; 223-55
11. Biljasma JWJ. *Textbook on rheumatic diseases*. Eular 2012; 476-521.
12. Weening JJ, D'Agiti VD, Schwartz MM et al The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. *J Am Soc Nephrol* 2004.; 15(2):541-50.
13. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestation. *Ant Rev Rheumatology* 2010; 6 (6) : 358-67.
14. Joseph FG, Scolding NJ. Neurolupus. *Pract Neurol* 2010;10: 4-15.
15. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. . Official Publication of the Spanish Society. *Nefrologia* 2012; 32(Suppl.1):1-35, prieiga per internetą <http://www.revistanefrologia.com>.
16. Femia AN, Jung LK. Neonatal and Paediatric Lupus Erythematosus. *Medscape* 2016 , prieiga per internetą https://emedicine.medscape.com/article/1006582-overview_jun_8,
17. Venalis A, Baranauskaitė A, Butrimienė ir kt. Kai kurių reumatinių ligų diagnostikos ir gydymo aprašai. Lietuvos Reumatologų Asociacija 2016 ; 71-100.
18. Raugalė A, Kinčinienė O, Bumbulienė Ž ir kt. *Pediatrijos praktikos vadovas*. UAB“ Baltijos idėjų grupė“ 2012, 364-7.

19. Klein-Gitelman MS, Jung LK. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. Medscape 2018Apr 25, prieiga per internetą <https://emedicine.medscape.com/article/1008066-overview>.