

Н.С. Подчерняева, О.А. Солнцева, М.К. Соболева, М.Ю. Щербакова

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неустановленной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных механизмов, определяющее образование широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и формирование иммунных комплексов, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов. СКВ характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями.

МКБ 10: М 32.1 Системная красная волчанка.

Аббревиатуры: СКВ — системная красная волчанка; ЦНС — центральная нервная система; АНФ — антинуклеарный фактор; АФС — антифосфолипидный синдром; ГК — глюкокортикоиды; ВВИГ — иммуноглобулин для внутривенного введения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость СКВ составляет в среднем 40–50 (от 4 до 250) случаев на 100 000 населения в год [1]. Заболевание наиболее часто развивается в течение второго и третьего десятилетий жизни у девушек и молодых женщин. Около 20% пациентов заболевают в возрасте до 16 лет. По данным J.A. Mills (1994), частота СКВ у детей до 15 лет составляет 1 случай на 100 000. Соотношение девочек и мальчиков среди больных составляет 3–4,5:1 [2, 3].

ПРОФИЛАКТИКА

Проведение первичной профилактики не представляется возможным, поскольку этиология заболевания до настоящего времени неясна, хотя предполагают роль генетических, гормональных факторов, дефектов иммунной системы, а также вирусной инфекции, гиперинсоляции и др.

СКРИНИНГ

Не проводят.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В России применяют классификацию В.А. Насоновой [4], основанную на определении активности и варианта течения заболевания.

Варианты течения

- ♦ Острое: внезапное начало, быстрая генерализация с формированием полисиндромной клинической картины, включающей поражение почек и/или ЦНС, неблагоприятный исход при отсутствии лечения.
- ♦ Подострое: постепенное начало, более поздняя генерализация, волнообразность с возможным развитием ремиссий и более благоприятным прогнозом.
- ♦ Первично-хроническое: нередко моносиндромное начало, поздняя и клинически маломанифестная генерализация и относительно благоприятный прогноз. Чаще всего у детей наблюдают подострое течение заболевания.

Активность заболевания

I степень — низкая. Общее состояние больных обычно не нарушено, отмечают неяркие проявления кожного и/или суставно-мышечного синдромов, признаки поражения внутренних органов выявляют только при комплексном инструментальном исследовании, лабораторные показатели изменены мало.

II степень — умеренная. Состояние больных обычно средней тяжести, отмечают субфебрильную лихорадку. Признаки поражения внутренних органов выражены умеренно, так же как и изменения лабораторных показателей. Наблюдают полиартралгии или полиартрит, дерматит, умеренную реакцию со стороны серозных оболочек, нефрит без нефротического синдрома и нарушений почечных функций, неяркие признаки пневмонита, а также поражение центральной и периферической нервной системы. СОЭ повышена до 25–45 мм/ч, АНФ, АТ к ДНК, ЦИК определяют в умеренной концентрации.

III степень — высокая. Состояние больных тяжёлое. Отмечают высокую лихорадку, признаки эндогенной интоксикации. Наблюдают яркие изменения в одном или нескольких внутренних органах (нефрит с нефротическим синдромом, бородавчатый эндокардит и тяжёлый миокардит, экссудативный полисерозит, лёгочный васкулит), выраженную неврологическую симптоматику, поражение кожи (яркий дерматит), слизистых оболочек (афтозный стоматит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит), сопровождающиеся выраженными изменениями лабораторных данных и, в частности, значительным повышением СОЭ (более 45 мм/ч), что обычно коррелирует с высокими иммунологическими показателями. У больных обычно обнаруживают в высоком титре АНФ, АТ к нативной ДНК, гипо- или акомплементемии, гипергаммаглобулинемии и др.

Критические или близкие к ним состояния, характеризующиеся развитием функциональной недостаточности того или иного органа на фоне чрезмерно высокой активности патологического процесса, получили название волчаночного криза [4, 5]. В зависимости от того, что является органом-мишенью или «кризовым» органом, поражённым наиболее тяжело и определяющим возможность летального исхода, выделяют следующие клинические варианты волчаночного криза [5].

- ♦ Моноорганные: почечный, церебральный, гемолитический, кардиальный, абдоминальный, лёгочный.
- ♦ Полиорганные: почечно-абдоминальный, почечно-кардиальный, цереброкардиальный.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

Клинические проявления заболевания чрезвычайно разнообразны. У большинства детей уже в начальном периоде наблюдают полиорганную симптоматику, но у 18,9% больных отмечают моносиндромный дебют СКВ [3].

Пациента следует расспросить о его жалобах и провести полное физикальное обследование, обращая особое внимание на следующие проявления.

- ◆ **Общие симптомы**, характерные для СКВ, проявляются в виде нарастающей слабости, недомогания, потери аппетита, прогрессирующей дистрофии, гнездного или тотального выпадения волос (алопеции), интермиттирующей лихорадки.
- ◆ **Поражения кожи** наблюдают у 97% детей.
 - Эритематозные высыпания на лице в области скуловых дуг и переносицы (волчаночную «бабочку») наблюдают в 80% случаев, но в начальном периоде — только у 40% больных [3, 58]. Возможно расположение эритематозных элементов на открытых частях тела — в области «декольте», реже над крупными суставами (преимущественно локтевыми или коленными).
 - Дискоидные эритематозные очаги с гиперемией, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией.
 - Фотосенсибилизация — повышенная чувствительность кожи к инсоляции, воздействию УФО — проявляется усилением высыпаний или их появлением после пребывания на солнце.
 - Капиллярит (отёчная эритема с телеангиэктазиями и атрофией) ладоней и подошвенной поверхности стоп, сетчатое ливедо (сеткообразные синевато-фиолетовые пятна на коже нижних, реже верхних конечностей и туловища, обусловленные застоем крови в капиллярах или микротромбозом венул), пурпура, подногтевые кровоизлияния, феномен Рейно.
 - Алопеция очаговая или диффузная.
- ◆ **Поражение слизистых оболочек**
 - Хейлит (поражение красной каймы губ).
 - Энантема (эритематозно-отёчные пятна с чёткими границами и иногда с эрозивным центром, располагающиеся в области твёрдого нёба).
 - Афтозный стоматит (эрозивные или язвенные очаги с кератотическим ободком и интенсивной эритемой).
- ◆ **Поражение суставов и мышц** очень характерно для СКВ.
 - Артриты или артралгии наблюдают у 95% пациентов. Характерны:
 - симметричное (реже асимметричное) поражение коленных, лучезапястных и межфаланговых (обычно проксимальных) суставов кистей, реже локтевых, плечевых и в отдельных случаях других суставов;
 - возможная миграция поражения с быстрым развитием симптомов в течение суток;
 - наличие кратковременного чувства «утренней скованности», возможное развитие умеренных контрактур, а также веретенообразной деформации проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей при подостром или хроническом течении артрита;
 - незрозивные изменения в суставах.
 - У больных СКВ возможно развитие асептического некроза головки бедренной кости (иногда плечевой или других костей) вследствие поражения сосудов (тромбоз, васкулит), кровоснабжающих указанные области.
 - Миалгии, реже слабость, преимущественно в симметричных проксимальных мышцах конечностей, наблюдаются более чем у половины больных СКВ и нередко являются причиной обращения к врачу [6–8].
- ◆ **Поражение сердца** наблюдают более чем у половины детей с СКВ.
 - Перикардит (чаще сухой) — самое частое поражение сердца у детей с СКВ, его наблюдают в 25–40% случаев [3, 9]. В большинстве случаев перикардит протекает клинически малосимптомно, но у части больных могут быть боли в области сердца, при аускультации выслушивают шум трения перикарда. В редких случаях при массивном выпотном перикардите может развиваться угроза тампонады сердца, а при констриктивном — сформироваться спайки в перикардальной полости.
- Миокардит наблюдают несколько реже, он характеризуется нарушениями ритма и проводимости (синусовая тахикардия, предсердная или желудочковая аритмия, частичная или полная АВ-блокада), иногда развитием сердечной недостаточности.
- Поражение эндокарда чаще протекает малосимптомно. При ЭхоКГ выявляют утолщения створок (51%) митрального, реже аортального или трёхстворчатого клапанов, регургитацию (25%), стеноз (4%). Может поражаться пристеночный эндокард. Классическое проявление СКВ — атипичный бородавчатый эндокардит Либмана–Сакса, при котором возникают вегетации. Формирование пороков сердца для СКВ не характерно.
- Поражение коронарных артерий у детей наблюдают нечасто. Обычно данные изменения диагностируют с помощью ЭКГ, ЭхоКГ при клинически бессимптомном течении. В единичных случаях возможно развитие инфаркта миокарда, формирование аневризм [10–12].
- ◆ **Поражение лёгких и плевры** наблюдают у 30–50% детей с СКВ.
 - Плеврит обычно двусторонний, чаще сухой, наблюдают у 30–35% больных [13, 14]. Иногда больные жалуются на боль в грудной клетке, обычно чётко локализованную, которая может сопровождаться кашлем; при аускультации выслушивают шум трения плевры и ослабление дыхательных шумов. Чаще признаки плеврита выявляют только при рентгенографии или КТ органов грудной клетки.
 - Пневмонит при высокой активности процесса клинически может проявляться кашлем, одышкой. При аускультации выявляют ослабление дыхания, сухие и влажные хрипы, при рентгенографии органов грудной клетки — инфильтративные тени в лёгких, дисковидные ателектазы. Чаще симптоматика у больных отсутствует, однако рентгенологически выявляют усиление лёгочного рисунка, а при спирографии или исследовании газового состава крови — признаки нарушения функций лёгких [14, 15].
 - Лёгочная гипертензия и лёгочные геморрагии развиваются редко, в основном у детей с вторичным АФС [13, 14, 16–19].
- ◆ **Поражение почек** клинически диагностируют у 70% больных.
 - Согласно классификации, предложенной В.И. Карташевой, клинически можно выделить 3 формы волчаночного нефрита у детей [20].
 1. Нефрит выраженной формы с нефротическим синдромом.
 2. Нефрит выраженной формы без нефротического синдрома.
 3. Нефрит латентной формы.
 - По классификации ВОЗ выделяют следующие морфологические типы волчаночного нефрита:
 - отсутствие изменений по данным световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии (класс I);
 - гломерулонефрит мезангиальный (класс II);
 - гломерулонефрит очаговый пролиферативный (класс III);
 - гломерулонефрит диффузный пролиферативный (класс IV);
 - гломерулонефрит мембранозный (класс V);
 - хронический гломерулосклероз (класс VI).
- ◆ **Поражение нервной системы** наблюдают у 50–80% больных СКВ. Симптоматика очень разнообразна, поскольку возможно поражение любых отделов нервной системы.

- Возможны нарушения когнитивных функций (памяти, внимания, мышления), снижение интеллекта, эмоционально-личностные расстройства (эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, депрессия), головные боли, в том числе мигренозного характера [21].
- При высокой активности могут развиваться психозы (3–5%) с продуктивной симптоматикой, шизофреноподобные расстройства, аффективные синдромы. В 15–20% случаев возникают судорожные припадки.
- Инсульты у детей возникают редко, чаще наблюдают транзиторные ишемические атаки, развитие которых связывают с АФС.
- В 10–15% случаев развивается полиневропатия, обычно сенсорная. Двигательные расстройства наблюдают редко.
- Очень редко у больных СКВ развиваются поперечный миелит, синдром Гийена–Барре.
- Американской ассоциацией ревматологов предложены следующие критерии диагностики нейropsychических расстройств у больных СКВ.

Большие критерии

Неврологические:

- 1) судорожные приступы;
- 2) очаговые двигательные или чувствительные нарушения (гемипарез, поражения черепных нервов, нарушения походки, поперечный миелит, невропатии);
- 3) генерализованные расстройства (нарушение сознания, энцефалит, органические мозговые синдромы).

Психические:

- 1) психоз (эндогенная депрессия, циклические аффективные нарушения, шизофреноподобные нарушения);
- 2) органические синдромы поражения головного мозга.

Малые критерии

Неврологические:

- 1) парестезии без объективного подтверждения;
- 2) головная боль;
- 3) псевдоотёк диска зрительного нерва и доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Психические:

- 1) реактивная депрессия;
- 2) перепады настроения;
- 3) нарушение умственных способностей;
- 4) беспокойство;
- 5) нарушение поведения.

Для диагностики поражения ЦНС при СКВ необходимо наличие одного большого или одного малого критерия в сочетании с изменениями на ЭЭГ или скинтиграмме, изменениями состава ликвора, а также нарушениями, выявленными при церебральной ангиографии.

♦ **Поражения желудочно-кишечного тракта** возникают в 25–40% случаев и проявляются тошнотой, рвотой, дисфагией, болью в животе, диареей. Нередко выявляют поражение слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, иногда с образованием эрозий и даже язв. Возможно поражение мезентериальных сосудов (васкулит, тромбоз) с развитием геморрагий, инфарктов, некрозов кишечника [3, 21]. У 1/2–2/3 детей отмечают умеренную гепатомегалию. Желтуха возникает редко и обычно обусловлена гемолизом [3, 22–25].

♦ **Поражение ретикулоэндотелиальной системы:** при высокой активности у детей отмечают лимфаденопатию, которая обычно купируется на фоне лечения.

♦ **АФС** — своеобразный симптомокомплекс, включающий венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, нередко умеренную тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения при наличии в крови АТ к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам. АФС развивается у 35% детей с СКВ. Для диагностики АФС разработаны клинические критерии, дополненные лабораторными тестами. Лабораторная диагностика в первую очередь основана на определении волчаночного антикоагулянта и антикардиолипиновых АТ. Предварительные классификационные критерии АФС следующие (Sapporo, 1998).

Клинические критерии

1. Сосудистый тромбоз.

♦ Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе.

♦ Тромбоз должен быть подтверждён воспроизведением изображения, доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено тромбозом без наличия значительно воспаления сосудистой стенки.

2. Патология беременности.

♦ Один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода), или:

♦ Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34-й недели гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности, или:

♦ Три или более последовательных случая спонтанных аборт до 10-й недели гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, хромосомные нарушения у матери или отца).

Лабораторные критерии

1. Антикардиолипиновые АТ IgG- и/или IgM-изотипы в крови в средних или высоких титрах в двух или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед, определяемые стандартным иммуноферментным методом для β_2 -гликопротеин-I-зависимых антикардиолипиновых АТ.

2. Волчаночный антикоагулянт в плазме крови в двух или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед, определяемый согласно руководству Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по волчаночному антикоагулянту/фосфолипид-зависимым АТ) следующими этапами:

- удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагуляционных тестах: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), каолиновое время свертывания, протромбиновое время, тесты с ядом гадюки Рассела, текстариновое время;
- отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой;
- укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов;
- исключение других коагулопатий, например наличия ингибитора VIII фактора или гепарина.

Определённый АФС диагностируют при наличии одного клинического и одного серологического критерия.

Лабораторные исследования

Лабораторные изменения при СКВ весьма разнообразны, некоторые из них имеют важное значение для установления диагноза. Необходимо провести все указанные ниже исследования, они позволяют подтвердить или поставить диагноз и уточнить активность процесса.

Общий анализ крови

- ◆ Лейкопения (обычно в сочетании с лимфопенией) характерна для больных СКВ в активном периоде, её выявляют в 2/3 случаев. Выраженная нейтропения нетипична для СКВ, её возникновение обычно обусловлено тяжёлой инфекцией или приёмом ЛС [3, 21, 26–29].
- ◆ Анемию выявляют у 50–75% детей [13, 30, 31]. Наиболее характерна аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, которую отмечают у 7–15% больных [32]. В остальных случаях развитие нормохромной или гипохромной анемии может быть обусловлено наличием хронического воспалительного процесса, массивной гематурией, кровотечением, дефицитом железа и др.
- ◆ Тромбоцитопению отмечают в среднем у 15% больных [33]. Клинические проявления включают петехии, пурпуру, экхимозы, кровотечения из дёсен, носовые кровотечения, маточные кровотечения у девочек пубертатного возраста и др.
- ◆ Сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении формирует синдром Эванса, который может возникнуть в дебюте СКВ [3, 21].
- ◆ Увеличение СОЭ отмечают у всех больных в активном периоде, этот показатель является неспецифическим тестом для динамического контроля активности заболевания.
- ◆ Определение LE-клеток (лейкоцитов, фагоцитировавших ядерный материал) в настоящее время имеет несколько меньшее, чем ранее, практическое значение в связи с невысокой чувствительностью этого теста.

Общий анализ мочи

Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, степень выраженности которых зависит от тяжести поражения почек и активности заболевания.

Биохимический анализ крови

Возможны гипопроотеинемия, гиперхолестеринемия, повышение активности трансаминаз и другие изменения, отражающие поражение внутренних органов. Необходимо провести определение концентрации общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, холестерина, глюкозы, электролитов (калия, натрия, кальция), билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, α -амилазы. Высокие титры СРБ не характерны для СКВ и могут свидетельствовать об активном АФС или присоединении инфекции.

Иммунологическое исследование крови

- ◆ Антинуклеарные АТ, или антинуклеарный фактор (АНФ), — гетерогенная группа АТ, реагирующих с различными компонентами ядра. АНФ выявляют у 95% больных с активной СКВ, однако специфичность этого теста относительно невелика (наличие АНФ не позволяет поставить диагноз, необходим комплекс характерных симптомов).
- ◆ АТ к нативной (двуспиральной) ДНК относительно специфичны для СКВ, их обнаруживают у 60–90% больных.
- ◆ АТ к гистонам более характерны для лекарственного волчаночноподобного синдрома.
- ◆ АТ к РНК-содержащим молекулам:
- АТ к S_m -Аг высокоспецифичны для СКВ, имеют большое значение для диагностики, однако их обнаруживают лишь у 20–30% больных.

- АТ к SS-A/Ro-Ag, SS-B/La-Ag менее специфичны для СКВ, ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом; их чаще обнаруживают при синдроме Шёгрена, подострой кожной волчанке, а также у 5–15% здоровых людей.
- ◆ АТ к фосфолипидам (кардиолипину, фосфотидилсерину, инозитолу и др.) имеют диагностическое значение наряду с ложноположительной реакцией фон Вассермана и волчаночным антикоагулянтом при АФС. Кроме того, для диагностики АФС имеет значение определение уровня АТ к β_2 -гликопротеину-1 [34, 35].
- ◆ Нередко обнаруживается РФ (АТ класса IgM, реагирующие с Fc-фрагментом IgG). В активном периоде СКВ у больных повышены титры IgM, IgG, уровень ЦИК, отмечается снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов (C3, C4).

Инструментальные исследования

Необходимо провести рентгенографию и по показаниям (для уточнения характера поражения лёгких, в целях проведения дифференциального диагноза, например при подозрении на туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов) КТ органов грудной клетки, ЭКГ и ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, МРТ или КТ головного мозга для уточнения характера и распространённости его поражения [36–40] и др.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагностические критерии СКВ (Американская ассоциация ревматологов, пересмотр 1997 г.) представлены в табл. 1.

При наличии у больного 4 или более из 11 критериев в любом сочетании диагноз СКВ считают достоверным.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- ◆ При подозрении на изменения со стороны эндокринной системы (увеличение щитовидной железы, изменение гормонального профиля, задержка роста и/или полового созревания и др.) необходима консультация эндокринолога для исключения сочетанной патологии.
- ◆ Консультация невролога показана детям при наличии неврологической симптоматики в анамнезе или в момент обследования для уточнения характера, степени и генеза поражения ЦНС.
- ◆ Консультация офтальмолога необходима при длительном приёме ГК или аминохинолиновых препаратов в связи с их побочными эффектами на орган зрения, а также при СКВ с АФС, когда возможны эпизоды нарушения зрения (тромбоз сосудов сетчатки и др.).
- ◆ В некоторых случаях могут потребоваться консультации фтизиатра, дерматолога, ЛОР-врача и других специалистов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические и иммунологические проявления СКВ чрезвычайно многообразны и могут имитировать клиническую картину многих других заболеваний. Чаще всего дифференциальную диагностику СКВ необходимо проводить со следующими заболеваниями.

- ◆ Лекарственная волчанка проявляется лихорадкой, артритом, серозитом. Наиболее часто лекарственную волчанку вызывают гидралазин, изониазид, прокаинамид, антибиотики (пенициллины), сульфаниламиды, метилдопа, противосудорожные препараты (фенитоин), хлорпромазин и др. Указанные симптомы возникают на фоне приёма препарата и купируются только после его отмены.

Таблица 1. Диагностические критерии СКВ

Критерии	Определение
Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки
Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическим нарушением и фолликулярными пробками; на старых очагах могут встречаться атрофические рубчики
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию по данным анамнеза или наблюдения врача
Язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, наблюдаемые врачом
Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся болезненностью, отёком и выпотом
Серозит	Плеврит (плевральная боль в анамнезе, шум трения плевры при аускультации, плевральный выпот), и/или: Перикардит (шум трения перикарда, выслушиваемый врачом, выпот в перикарде, ЭхоКГ-признаки)
Поражение почек	Стойкая протеинурия более 0,5 г/сут, или: Цилиндрuria (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые или смешанные цилиндры)
Неврологические нарушения	Судороги или психоз, не связанные с приёмом ЛС или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Лейкопения (менее $4 \times 10^9/\text{л}$) при двух или более исследованиях Лимфопения (менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$) при двух и более исследованиях Тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с приёмом ЛС
Иммунные нарушения	АТ к нативной ДНК в повышенных титрах Наличие АТ к S_m -Ag Наличие антифосфолипидных АТ: — повышенный титр АТ к кардиолипину (IgM, IgG); — выявление волчаночного антикоагулянта стандартными методами; — ложноположительная серологическая реакция на сифилис в течение 6 мес при подтверждённом отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста абсорбции флуоресцирующих антирепонемных АТ
Антинуклеарные АТ	Повышение титра антинуклеарных АТ, выявленных методом иммунофлуоресценции или сходным с ним, не связанное с приёмом ЛС, способных вызвать лекарственный волчаночноподобный синдром

♦ Для суставно-висцеральной формы ЮРА характерно наличие кожного синдрома (поллиформная аллергическая сыпь), фебрильной лихорадки (нередко гектического типа), лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, суставного синдрома, нейтрофильного лейкоцитоза, повышенной СОЭ. Для исключения СКВ необходимо проведение комплексного лабораторного и иммунологического обследований (у больных СКВ возможны положительные результаты теста на РФ, а у больных с ЮРА и увеитом — на АНФ), а также рентгенографии суставов, позволяющей обнаружить изменения, характерные для ЮРА.

♦ Болезнь Шенлейна–Геноха, смешанная форма (кожный, суставной и абдоминальный синдромы, нефропатия). Для исключения СКВ необходимы лабораторное и иммунологическое исследования (гемолитическая анемия, лейкопения, АНФ, АТ к ДНК и др.). Инструментальное обследование позволяет выявить нехарактерные для болезни Шенлейна–Геноха и типичные для СКВ висцериты (эндокардит, пневмонит, плеврит и др.).

♦ Ювенильный дерматомиозит. СКВ может протекать с синдромом миозита. Для установления диагноза необходима правильная трактовка кожных изменений — парорбитальная лиловая эритема и признак Готтрона при дерматомиозите и эритематозная «бабочка» при СКВ, проведение биохимического (повышение активности трансаминаз, КФК, альдолазы при дерматомиозите) и иммунологического исследований, инструментальных исследований для выявления висцеритов.

♦ Первичный АФС. Тромботические проявления аналогичны при первичном и вторичном АФС. Необходимо выявление у больного критериев исключения первичного

АФС для своевременной диагностики СКВ (эритема на лице в форме «бабочки», дискоидные высыпания, фоточувствительность, афтозный стоматит, артрит, полисерозит, АНФ в высоком титре, АТ к нативной ДНК или S_m -антигену).

♦ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (тромбоцитопения, геморрагический синдром). Необходимо иммунологическое обследование (АНФ, АТ к ДНК) и тщательное инструментальное обследование для выявления патологии внутренних органов, характерной для СКВ.

♦ Ювенильный полиартериит характеризуется поражением почек, артериальной гипертензией, абдоминальным синдромом, коронаритом, артралгиями и полиневропатией. Обычно выявляют нейтрофильный лейкоцитоз, у большинства пациентов — HB_sAg , иммунологические маркеры СКВ отсутствуют.

♦ Паразитарные заболевания могут протекать под «ревматическими масками» (артралгии, артрит, кожные высыпания, полисерозит). Необходимо специфическое иммунологическое исследование (АНФ, АТ к ДНК и др.).

♦ Онкологические заболевания. При этой патологии может сформироваться волчаночноподобный паранеопластический синдром (полиартрит, полисерозит, кожный синдром, тромбоз, АНФ, антифосфолипидные АТ), который не купируется до достижения ремиссии основного заболевания.

♦ Инфекционный эндокардит протекает с формированием вегетаций на клапанах и возможным появлением экстракардиальных признаков (суставной синдром, кожные высыпания и др.). Необходимы бактериологическое и иммунологическое обследования (АНФ, АТ к ДНК и др.), определение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов (С3, С4).

- ♦ ВИЧ-инфекция/СПИД сопровождается развитием лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении, анемии, возможна гиперпродукция антифосфолипидных АТ (обычно не β_2 -гликопротеинзависимых), что требует иммунологического обследования для исключения СКВ. В то же время при СКВ могут быть ложноположительными результаты ИФА на ВИЧ, что обуславливает необходимость проведения иммуноблотинга.
- ♦ Инфекционные заболевания с полисиндромной клинической картиной (гепатит В и С, болезнь Лайма, туберкулёз, сифилис, иерсиниоз и др.) могут имитировать СКВ, что требует проведения комплексного обследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- ♦ Подавление активности патологического процесса.
- ♦ Индукция и поддержание клинико-лабораторной ремиссии.
- ♦ Профилактика рецидивов.

Показания к госпитализации

- ♦ Наличие у больного клинических или лабораторных признаков активности заболевания.
- ♦ Прогрессирующая почечная недостаточность.
- ♦ Наличие симптомов поражения ЦНС.
- ♦ Наличие тромботических осложнений.
- ♦ Возникновение инфекционных осложнений.

Немедикаментозное лечение

Необходимо исключение психозомоциональных нагрузок, стрессов, физического напряжения, переохлаждения. В весеннее и летнее время рекомендуют избегать инсоляции, использовать солнцезащитные кремы, носить головные уборы с полями и одежду, максимально прикрывающую тело. Рекомендуют не менять климат на более южный. Вакцинацию проводят строго по индивидуальному графику только в период ремиссии. Постановка реакции Манту допустима. Введение гаммаглобулина проводят строго по показаниям. Необходимо соблюдение диеты в рамках стола № 5. Следует употреблять в пищу продукты, богатые витаминами и микроэлементами (калием, кальцием и др.). Запрещают курение подросткам.

Лекарственная терапия

Глюкокортикоиды

ГК — препараты первого ряда, обладают иммуносупрессивным, противовоспалительным и антидеструктивным эффектом. В клинической практике используют преднизолон и метилпреднизолон. Дозу препарата и способ его введения определяют в зависимости от тяжести состояния больного, ведущих клинических синдромов и активности болезни. При низкой (I) степени активности ГК применяют перорально в дозе 0,3–0,5 мг/кг в сут, при умеренной (II) степени — 0,7–1,0 мг/кг в сут, при высокой (III) степени и волчаночном кризе — 1–1,5 мг/кг в сут. Лечение максимальными дозами препарата продолжают в течение 4–8 нед, а в последующем, при достижении клинического эффекта и снижении активности заболевания, дозу препарата постепенно уменьшают. Суточную дозу ГК снижают на 5–10% каждые 7–10–14 дней в зависимости от быстроты развития терапевтического эффекта, реакции больного на предыдущее снижение и выраженности побочных эффектов. В течение первых 2–3 лет болезни поддерживающая доза препарата должна составлять не менее 12,5–15 мг/сут. Пульс-терапию ГК проводят при высокой активности заболевания. Согласно классической схеме назначают метилпреднизолон в дозе 15–30 мг/кг в сут (но не более 1000 мг/сут) в течение 3 последовательных дней. При отсутствии динамики для достижения терапевтического эффекта в отдельных случаях длительность пульс-терапии метилпреднизолоном можно увеличить до 5 дней и более [41, 42]. При необходимости прибегают к повторным 3–4-дневным курсам пульс-терапии [43]. Основные побочные эффекты терапии ГК приведены в табл. 2.

Для лечения и профилактики остеопороза при терапии ГК необходимо назначение препаратов кальция и витамина D (колекальциферол + кальция карбонат или альфакальцидол + кальция карбонат длительно), кальцитонина.

Цитостатические препараты

Показания к назначению:

- высокая активность волчаночного нефрита;
- тяжёлое поражение ЦНС;
- высокая активность СКВ при отсутствии эффекта от предшествующей терапии ГК;

Таблица 2. Побочные эффекты терапии ГК (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1997)

Костно-мышечная система	Миопатия, остеопороз, патологические переломы, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз
Кожа	Кровоизлияния, угри, стрии, истончение кожи, атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении
Регенерация	Нарушение заживления ран
ЦНС	Неустойчивое настроение, психозы, синдром псевдоопухли мозга, гиперосмолярная кома
Глаза	Глаукома, задняя капсулярная катаракта, экзофтальм
Метаболические реакции	Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс
Желудочно-кишечный тракт	Стероидные язвы желудка и кишечника, кровотечения, перфорация, эзофагит, диспепсия, панкреатит
Эндокринная система	Задержка полового созревания, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста, нарушение менструального цикла (вторичная аменорея), стероидный диабет, манифестация латентного сахарного диабета
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия
Водно-электролитный баланс	Задержка натрия и воды, гипокалиемия и отёки
Иммунитет	«Смазывание» клинической картины инфекций, активация туберкулёза и иных инфекций

- необходимость усиления терапии при невозможности повышения дозы ГК в связи с выраженностью их побочных эффектов;
- ГК-зависимость;
- нестойкость ремиссии, частые рецидивы.

Циклофосфамид

Циклофосфамид — препарат выбора для лечения волчаночного нефрита. Применение циклофосфамида в сочетании с пероральным приёмом ГК способствует сохранению функции почек, снижает риск повышения сывороточного креатинина, способствует поддержанию ремиссии и снижает риск развития рецидивов^А [44]. Препарат назначают ежедневно перорально в дозе 1,0–2,5 мг/кг в сут или в/в капельно периодически в сверхвысоких дозах (пульс-терапия). Последний метод более распространён, хотя его преимущества достоверно не подтверждены^А [44].

♦ Циклофосфамид обычно вводят внутривенно в дозе 0,5–1,0 г/м² 1 раз в месяц (в течение первого месяца лечения препарат вводят иногда в два приёма с двухнедельным интервалом в аналогичной суммарной дозе) в течение 6–12 мес (до достижения клинико-лабораторной ремиссии), а в последующем интервалы между пульсовыми введениями увеличивают до 3 мес и лечение продолжают ещё в течение 1,5–2 лет [21, 45].

- Схемы назначения препарата при различных формах волчаночного нефрита варьируют. При пролиферативном нефрите (III, IV класс по классификации ВОЗ) показана эффективность кратковременной (6 мес) пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 0,5–1,0 г/м² в сочетании с пероральным приёмом ГК, с дальнейшим переводом пациента на базисную терапию микофенолатом мофетилем в дозе 500–3000 мг/сут или азатиоприном 1–3 мг/кг в сут и продолжением терапии ГК [46].
- Циклофосфамид применяют для лечения тяжёлых полиорганных форм СКВ. При тяжёлом поражении ЦНС также используют пульс-терапию циклофосфамидом, причём её эффективность выше и она более безопасна, чем пульс-терапия метилпреднизолоном^В [47]. Пульс-терапия циклофосфамидом показана больным и с другими экстраренальными проявлениями высокоактивной СКВ (тромбоцитопения, лёгочные геморрагии, интерстициальный лёгочный фиброз, системный васкулит), резистентными к традиционной терапии ГК.
- ♦ Пульс-терапию циклофосфамидом можно проводить только при отсутствии интеркуррентных инфекций и содержании лейкоцитов в крови не менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$. Основные побочные эффекты циклофосфамида приведены в табл. 3.
- ♦ Пульс-терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном часто сочетают с плазмаферезом. Методика синхронизации включает 3–5 сеансов плазмафереза с интер-

валами в 2–3 дня; сразу после каждого сеанса проводят пульс-терапию метилпреднизолоном или метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом. По показаниям в последующем проводят сеансы плазмафереза с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом ежемесячно или ежеквартально на протяжении 6–12 мес. Оригинальная схема H.J. Gutschmidt et al. (1986) включает 3 сеанса плазмафереза, проводимых в 1-й, 2-й, 3-й дни лечения, через 6 ч после третьего сеанса начинают пульс-терапию циклофосфамидом (10–12 мг/кг), которую повторяют в 4-й и 5-й дни лечения иногда одновременно с пульс-терапией метилпреднизолоном в дозе 2–10 мг/кг.

- Применение плазмафереза позволяет достоверно снизить концентрацию сывороточного креатинина^А [44]. «Синхронную терапию» следует использовать для лечения наиболее тяжёлых больных с выраженной интоксикацией, обусловленной быстро нарастающим нарушением функций жизненно важных органов.
- «Синхронную терапию» применяют при волчаночном почечном кризе, при быстропрогрессирующем волчаночном нефрите и других формах высокоактивного нефрита в случае резистентности к стандартной комбинированной терапии, при поражении ЦНС, криоглобулинемии, катастрофическом АФС и др.
- Осложнения синхронизации плазмафереза и пульс-терапии циклофосфамидом носят преимущественно инфекционный характер, развиваются в первые 3 мес от начала лечения, главным образом у детей с волчаночным почечным кризом [47].

Азатиоприн

Азатиоприн применяют для лечения волчаночного нефрита в качестве базисного препарата. Начинают с дозы 25 мг/сут, затем её постепенно увеличивают до 1–2 мг/кг в сут с учётом переносимости препарата. Терапию азатиоприном проводят под контролем содержания лейкоцитов в крови. Показана эффективность сочетания ГК с азатиоприном в качестве стартовой терапии мембранозного волчаночного нефрита^В [49, 50]. Длительное лечение азатиоприном назначают для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита. Применение азатиоприна в комбинации с пероральным приёмом ГК способствует повышению общей выживаемости больных СКВ^А [44].

Микофенолата мофетил

Препарат обладает сходным с азатиоприном действием, его используют при экстраренальных проявлениях СКВ, а также нефрите, рефрактерном к лечению циклофосфамидом, азатиоприном. Применяют в дозе 1,5–2,0 г/сут в сочетании со стандартными дозами ГК [51]. Показано, что риск развития рецидивов нефрита при лечении микофенолатом мофетилем достоверно выше, чем при лечении циклофосфамидом^А [44]. Кроме того, микофенолата мофе-

Таблица 3. Побочные эффекты циклофосфамида

Побочные эффекты	Частота	Профилактика и лечение
Тошнота, рвота	Часто	Метоклопрамид, ондансетрон
Алопеция	Часто	—
Лейкопения	Часто	Контроль содержания лейкоцитов в крови, коррекция дозы
Инфекции	Часто	ВВИГ, антибиотики, противовирусные препараты
Геморрагический цистит	Редко	Стимуляция частого мочеиспускания (обильное питье и введение жидкости внутривенно в сочетании с режимом принудительных мочеиспусканий)
Анемия	Редко	Коррекция дозы или отмена препарата
Новообразования	Очень редко	Отмена препарата

тил применяют для лечения гемолитической анемии при СКВ с АФС [52].

Метотрексат

Препарат редко применяют при СКВ, в основном в сочетании с ГК при формах, проявляющихся кожным и суставно-мышечным синдромами^с, нетяжелыми нейropsychическими расстройствами. Принимают препарат перорально 1 раз в неделю в дозе 7,5–10 мг/м² в течение 6 мес и более.

Циклоспорин

Циклоспорин в сочетании с ГК существенно уменьшает уровень протеинурии^а [44] и может быть альтернативным препаратом для лечения ГК-резистентных больных с нефротическим синдромом, обусловленным мембранозным нефритом^б [53]. Лечение начинают с дозы 3–3,5 мг/кг в сут в 2 приёма, через неделю её постепенно увеличивают до 5 мг/кг в сут. При достижении ремиссии дозу препарата снижают до поддерживающей 2,5 мг/кг в сут.

Аминохинолиновые препараты

Хлорохин и гидроксихлорохин оказывают противовоспалительный, иммуномодулирующий, гиполипидемический, антиагрегантный эффекты. Данные препараты (преимущественно гидроксихлорохин, как менее токсичный) применяют при СКВ с низкой активностью в дополнение к ГК. Хлорохин назначают в дозе 0,125–0,25 г/сут, а гидроксихлорохин — 0,1–0,4 г/сут в течение длительного времени, что способствует поддержанию ремиссии и предупреждению рецидивов.

Имуноглобулин для внутривенного введения

ВВИГ [имуноглобулин человеческий нормальный (IgA + IgG + IgM)] назначают при высокой и кризовой активности заболевания в курсовой дозе 0,8–2,0 г/кг, которую вводят в 2–3 приёма в течение 2–3 последовательных дней или через день [54]. Для профилактики и лечения оппортунистических инфекций при СКВ, протекающей без высокой активности, или в период ремиссии заболевания достаточно дозы 0,4–0,5 г/кг.

Показания к применению ВВИГ:

- высокая и кризовая активность СКВ;
- тромбоцитопения, панцитопения;
- поражение ЦНС;
- лечение и профилактика инфекционных осложнений.

Абсолютное противопоказание к назначению ВВИГ — селективный дефицит IgA.

Другие препараты

При наличии у больного вторичного АФС с целью профилактики тромбоза необходимо дополнительно назначить антиагреганты — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (1–2 мг/кг), дипиридамол, а при эпизодах тромбоза — антикоагулянты прямого действия [гепарин натрия с индивидуальным подбором дозы под контролем АПТВ, низкомолекулярный гепарин (надропарин кальция)] с дальнейшим переводом на непрямые антикоагулянты — варфарин (дозу препарата контролируют по уровню МНО) [54, 55]. Рекомендуемый коридор МНО — 2–3 [56]. При выра-

женном синдроме Рейно в последнее время используют препараты простагландина E₁ — алпростадил (400 мкг на курс) [57].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Все дети, страдающие СКВ, подлежат диспансерному наблюдению. Необходимо строго выполнять рекомендации по терапии и лабораторным исследованиям. Это позволяет поддерживать ремиссию, своевременно распознавать начало обострения заболевания и корректировать терапию. При нахождении ребёнка вне стационара следует 1 раз в месяц (при необходимости чаще) проводить общий анализ крови и мочи, при необходимости (мониторинг показателей, контроль за переносимостью ЛС и пр.) — биохимический анализ крови. Плановую госпитализацию в специализированные стационары для динамического наблюдения проводят 1 раз в 6 мес; госпитализацию осуществляют также при обострении заболевания. В условиях стационара проводят комплексное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, иммунологическое исследование, определение антикардиолипидов АТ и волчаночного антикоагулянта, коагулограмму, анализ мочи общий, на суточную протеинурию, по Нечипоренко и по Зимницкому, пробу Реберга, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭхоКГ и другие исследования по показаниям.

Плановое снижение дозы ГК проводят по индивидуальной схеме. Быстрое снижение или резкая отмена ГК может привести к развитию «синдрома отмены» (надпочечниковая недостаточность) и обострению заболевания.

ПРОГНОЗ

Благодаря совершенствованию терапии прогноз при СКВ у детей существенно улучшился, поэтому установление этого диагноза не следует рассматривать в качестве предвестника фатального исхода [3]. В последние десятилетия общая пятилетняя выживаемость больных СКВ, заболевших в детском возрасте, достигла 95–100% [41, 50, 58], выживаемость детей с волчаночным нефритом составляет 88,6%, а у пациентов с нефритом III и IV классов — 82,4% [50].

Прогноз при СКВ в первую очередь зависит от активности патологического процесса и тяжести поражения внутренних органов (прежде всего почек). Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами являются раннее развитие нефротического синдрома, особенно при наличии артериальной гипертензии и почечной недостаточности, развитие АФС, тяжёлое поражение ЦНС, присоединение оппортунистических инфекций на фоне приёма иммуносупрессантов, а также низкая приверженность лечению со стороны больного и членов семьи. Раннее определение возможного прогноза заболевания позволяет выделять группу больных наибольшего риска, требующих особого внимания врача и проведения уже в начальном периоде интенсивной иммуносупрессивной терапии.