ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Кафедра педиатрии ИПО

 Зав. Кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

 Проверил: д.м.н., проф. Емельянчик Е.Ю.

Реферат на тему:

**Системная красная волчанка**.

 Выполнила: врач-ординатор Масленникова А.А.

Красноярск 2020 г.

**Содержание:**

1. Введение…………………….……………………….………………………...3
2. Определение ………………………………………………………..………...4
3. Эпидемиология………………………………………………………………..4
4. Этиология и патогенез………………………………………………………..5
5. Классификация……………………………………………….…………….....6
6. Клиническая картина………………………………..………………………..8
7. Оценка активности…………………………………………….…………….14
8. Диагностика…………………………………………...………...…………...14
9. Дифференциальная диагностика………..…………………………………19
10. Лечение………………………………………………………………………20
11. Профилактика и диспансерное наблюдение………...………………….....27
12. Вывод………………………………………………………………………...30
13. Список литературы…………………………………………………………31

**Введение**

 Социальная значимость СКВ обусловлена в первую очередь высоким уровнем летального исхода, также, зачастую, во время течения заболевания имеет место утрата трудоспособности. Выживаемость через 10 лет после постановки диагноза — 80 %, через 20 лет — 60 %. Основные причины смерти: люпус-нефрит, нейролюпус, интеркуррентные инфекции. Есть случаи выживаемости 25-30 лет. Частота системной красной волчанки точно не установлена, однако эту болезнь нельзя отнести к категории редких заболеваний. В 20% случаев системная красная волчанка возникает в детстве, обычно у детей старше 8 лет.

 Таким образом, СКВ известна как аутоиммунное заболевание, обладающее достаточно широкой распространённостью и приводящее к летальному исходу вследствие повреждения многих органов и систем. Возникает вопрос – как же таким больным жить? Проблема комплексной реабилитации имеет важное социально-экономическое значение, так как своевременная постановка диагноза и лечение, могут не только сохранить профессиональную и социальную активность больных, но также продлить жизнь многим больным СКВ и значительно улучшить ближайший прогноз.

 **Системная красная волчанка**(СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органоспецифических антител к антигенам ядер клеток с развитием иммунного воспаления в тканях различных органов.

 **СКВ** – это одно из наиболее тяжелых заболеваний из группы системных заболеваний соединительной ткани, характеризующееся выраженным клиническим полиморфизмом, хроническим прогрессирующим течением и при отсутствии лечения – неблагоприятным прогнозом.

**Эпидемиология**

 СКВ — наиболее часто встречающаяся патология из группы системных заболеваний соединительной ткани. По данным за 2010 г., распространенность заболевания в мире составляет 3,3–8,8 на 100 000 детей. СКВ поражает преимущественно девушек и молодых женщин, примерно 80% пациентов с СКВ — это женщины. СКВ редко начинается у детей в возрасте до 5 лет жизни, подъем заболеваемости отмечается с возраста 8–9 лет, а пик приходится на возраст 14–25 лет (средний возраст дебюта — 11–12 лет).

 Распространенность СКВ у детей от 1 года до 9 лет колеблется в пределах 1,0–6,2, а в 10−19 лет – от 4,4 до 31,1 случая на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость составляет в среднем 0,4–0,9 случая на 100 тыс. детского населения в год.

**Этиология и патогенез**

 Этиология СКВ до настоящего времени остается неясной, что определяет трудности диагностики и лечения. Предполагается роль различных эндо- и экзогенных факторов, таких как генетическая предрасположенность, гормональные и внешнесредовые причины, инфекции.

 Генетическая предрасположенность. О роли наследственности свидетельствуют высокая частота развития СКВ в семьях пациентов, многократно более высокий показатель конкордантности (частота поражения обоих партнеров близнецовой пары) среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, выявление у клинически асимптомных родственников пациентов антинуклеарных антител, ложноположительной реакции Вассермана и др. При наличии заболевания у матери риск развития СКВ у дочери составляет 1:40, у сына — 1:250. Носительство HLA-DR2 или HLA-DR3 независимо повышает риск развития СКВ в 2–3 раза, а наличие гаплотипов А1, В8, DR3 определяет 10-кратное повышение риска у представителей европеоидной расы. СКВ связана с генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента (C1q, C2, С4), а также ассоциируется с полиморфизмом генов цитокинов (в частности, фактор некроза опухоли альфа, TNF), генов FcRIIА и FcRIIIA рецепторов, связывающих подклассы иммуноглобулина (Immunoglobulin, Ig) G и др.

 Гормональные факторы. Среди пациентов с СКВ преобладают женщины. У девочек-подростков начало заболевания связано с наступлением менархе (первой менструации); активность заболевания повышается во время беременности и после родов. Это связывают с различным воздействием половых гормонов на иммунный ответ (эстрогены способствуют повышению синтеза антител, а андрогены снижают образование антител и подавляют клеточные реакции). У женщин репродуктивного возраста с СКВ наблюдаются пониженные уровни тестостерона, прогестерона и высокий — эстрогенов; у всех заболевших вне зависимости от пола повышается уровень пролактина и понижается уровень дегидроэпиандростерона.

 Факторы внешней среды. Первостепенное значение имеет инсоляция. Ультрафиолетовое облучение способно изменять антигенные свойства ДНК клеток кожи, индуцируя развитие аутоиммунных реакций у предрасположенных индивидуумов, а также усиливает высвобождение интерлейкинов 1, 3, 6 и TNF, способствуя развитию локального воспаления.

 Инфекция. Имеется ряд косвенных подтверждений возможной пусковой роли некоторых вирусов, в том числе так называемых медленных вирусов (ретровирусов), в развитии патологического процесса. При СКВ нарушается иммунная регуляция, что сопровождается утратой иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитием аутоиммунного ответа с продукцией широкого спектра антител, в первую очередь к хроматину (нуклеосоме) и его отдельным компонентам, нативной ДНК и гистонам.

 Фундаментальным звеном патогенеза СКВ являются генетически детерминированные или индуцированные дефекты апоптоза, способствующие высвобождению нуклеосом из клеток, персистированию и экспансии аутореактивных клонов Т и В клеток, что приводит к активации поликлональных В лимфоцитов и формированию Т-зависимого иммунного ответа на аутоантигены. Среди широкого спектра антител основная роль принадлежит антителам к ДНК, которые образуют с антигенами циркулирующие иммунные комплексы. Они откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов разных органов, вызывая воспалительную реакцию, активируя комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождение кининов, простагландинов и других повреждающих факторов и, как следствие, повреждение тканей различных органов и систем. Системное иммунное воспаление при СКВ также может быть связано с цитокинзависимым (IL1 и TNF) повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов и системы комплемента, что имеет большое значение в поражении органов, недоступных для иммунных комплексов, например центральной нервной системы (ЦНС).

**Классификация**

 Активность

*• Высокая активность (III степень):*

− высокая лихорадка;

− выраженные изменения со стороны внутренних органов (нефрит с нефротическим синдромом (НС), эндомиокардит, экссудативный перикардит и/или плеврит), тяжелое поражение ЦНС, кожи (дерматит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит);

− СОЭ более 45 мм/ч;

− АНФ и АТ к ДНК в высоком титре;

− значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов С3, С4).

«Волчаночный криз»:

– функциональная недостаточность какого-либо органа на фоне чрезмерно высокой активности патологического процесса.

*• Умеренная активность (II степень)*

− лихорадка обычно субфебрильная;

− полиартралгии или полиартрит;

− дерматит;

− умеренная реакция со стороны серозных оболочек;

− нефрит без нефротического синдрома и нарушения почечных функций;

− СОЭ повышена в пределах 25-45 мм/час;

− АНФ, АТ к ДНК, ЦИК в умеренном титре.

*• Низкая активность (I степень):*

− общее состояние больных обычно не нарушено;

− лабораторные показатели изменены мало;

− признаки поражения внутренних органов определяются только при комплексном инструментальном обследовании; − отмечаются неяркие проявления кожного и суставного синдромов.

*• Ремиссия:*

− отсутствие у больного клинических и лабораторных признаков активности процесса. Для более точной оценки состояния пациентов при динамическом наблюдении используют различные балльные индексы.

**Клиническая картина**

 Клинические симптомы СКВ характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом. Почти у 20% детей наблюдаются моноорганные варианты дебюта.

 *Общие проявления:*

• лихорадка (обычно неправильного типа) наблюдается у 30–90% пациентов в дебюте заболевания и в течение первого года болезни;

• потеря массы тела у 20–30%;

• нарастающая слабость, недомогание, снижение аппетита, потеря массы тела, усиленное выпадение волос.

 *Поражение кожи и ее придатков (у 60–90%):*

• волчаночная «бабочка» отмечается у 80% детей, из них у 40% — уже в дебюте заболевания. Представляет собой симметричные эритематозные высыпания на коже лица; располагается на скуловой области и переносице, может распространяться на кожу лба, подбородка, свободного края ушной раковины и ее мочки, может возвышаться над поверхностью кожи;

• эритематозные высыпания также могут отмечаться на открытых участках кожи: в области верхней трети груди и спины (область декольте), над локтевыми, коленными суставами и др.;

• дискоидные очаги наблюдаются менее чем у 5% пациентов: представляют собой эритематозные высыпания с гиперемированными краями и депигментацией в центре, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией; локализуются преимущественно на коже волосистой части головы, лица, шеи, на подбородке; наблюдаются обычно при хроническом течении СКВ;

• фотосенсибилизация выявляется более чем у половины пациентов: проявляется эритематозными высыпаниями на коже, которые появляются у детей в весенне-летний период, их яркость увеличивается после пребывания на солнце или лечения ультрафиолетовым облучением;

• васкулит:

— капиллярит - отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях и подошвенной поверхности стоп. Наблюдается у большинства детей в остром периоде заболевания;

— геморрагические высыпания — петехиальные или пурпурозные элементы, обычно располагаются симметрично на коже дистальных отделов конечностей; язвы на кончиках пальцев; некрозы; гангрены чаще в области дистальных отделов конечностей;

• сетчатое ливедо — синевато-фиолетовые пятна, образующие сетку, локализуются на коже нижних, реже — верхних конечностей и туловища;

• синдром Рейно наблюдается у 15–20% пациентов, представляет собой периодически развивающуюся ишемию пальцев, обусловленную вазоспазмом и структурными поражениями сосудов. Может быть классическим трехфазным или двухфазным. У детей с СКВ наблюдается значительно реже, чем у взрослых;

• алопеция развивается у 1/3 пациентов: истончение и повышенное выпадение волос приводит к гнездному или диффузному облысению; по краю ростовой зоны надо лбом у пациентов нередко располагаются «столбики», образовавшиеся из обломанных волос; возможно выпадение бровей и ресниц;

• неспецифические кожные высыпания наблюдаются более чем у половины пациентов при высокой активности СКВ: представлены всеми основными морфологическими видами кожных элементов — от пятнисто-папулезных до буллезных; располагаются симметрично, причем на разных участках кожи одновременно могут наблюдаться различные элементы;

• в активном периоде заболевания также часто наблюдаются ксеродермия, деформация и ломкость ногтей.

 *Поражение слизистых оболочек* (более чем у 30% в активном периоде болезни):

• волчаночная энантема — эритематозно-отечные пятна с четкими границами и иногда с эрозивным центром: пятна располагаются в области твердого неба; по периферии пятен нередко образуются телеангиэктазии;

• афтозный стоматит — безболезненные эрозивные или, реже, более глубокие язвенные очаги с кератотическим ободком и интенсивной эритемой, располагаются преимущественно на внутренней поверхности щек и деснах;

• хейлит — поражение красной каймы губ: проявляется подчеркнутостью ободка по краю губы, отечностью, гиперемией; чаще поражается нижняя губа, формируются трещинки, эрозии или язвочки, покрытые серозными или серозно-кровянистыми корочками с последующим развитием рубцовой атрофии.

 *Поражение суставов (у 90%):*

• артралгии в крупных и мелких суставах конечностей;

• артрит.

*Артрит* может носить острый, подострый и хронический характер. Для острого артрита типично множественное и чаще симметричное поражение суставов. Наиболее часто поражаются проксимальные межфаланговые суставы кистей, коленные, голеностопные и локтевые суставы. Характерны выраженные периартикулярные реакции, болевые контрактуры. Симптомы быстро исчезают после начала лечения глюкокортикостероидами. Подострый артрит характеризуется длительным, волнообразным и нередко прогрессирующим течением. Пораженные суставы болезненны, экссудативные изменения в них умеренные; ограничение функции — преходящее, утренняя скованность — непродолжительная. При хроническом артрите формируется веретенообразная деформация проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей. При рентгенологическом исследовании диагностируют остеопороз.

 *Поражение костей (у 10–15%):* развивается асептический некроз (костно-хрящевая секвестрация с вторичным остеосклерозом) эпифиза головки бедренной кости. Другие кости поражаются редко. Клинически проявляется стойкой болью и нарушением функции сустава. У детей возникает значительно реже, чем у взрослых.

 *Поражение мышц (у 30–40%)* наблюдается в активном периоде СКВ. Чаще поражаются проксимальные мышцы конечностей: развиваются миалгии с вовлечением симметрично расположенных мышц и полимиозит, характеризующийся болями в мышцах, болезненностью их при пальпации, умеренным повышением активности ферментов мышечного распада (креатинфосфокиназы, альдолазы).

 *Поражение серозных оболочек (у 30–50%):*

• плеврит — симметричный, чаще сухой; при высокой активности заболевания может носить экссудативный характер; протекает бессимптомно, но может проявляться сухим кашлем, болями в грудной клетке; при аускультации выявляется шум трения плевры;

• перикардит у детей наблюдается чаще, чем у взрослых: в большинстве случаев протекает без яркой клинической манифестации и обнаруживается только при эхокардиографии (утолщение и сепарация листков эпи- и перикарда). При высокой активности заболевания сопровождается скоплением экссудата; в отдельных случаях при появлении массивного выпота может возникнуть угроза тампонады сердца;

• асептический перитонит сопровождается клинической картиной острого живота; отмечается ограниченное поражение брюшины (перигепатит, периспленит); могут возникнуть боли в подреберье.

 *Поражение респираторного тракта (у 10–30%):*

• острый волчаночный пневмонит развивается при высокой активности заболевания; клинически проявляется кашлем, одышкой, акроцианозом, ослаблением дыхания и возникновением хрипов в легких; при рентгенографии отмечаются симметрично расположенные инфильтративные тени в легких, дисковидные ателектазы, плевродиафрагмальные спайки;

• хроническое интерстициальное поражение легких клинически проявляется признаками медленно прогрессирующей дыхательной недостаточности; при рентгенографии — усиление и деформация интерстициального рисунка;

• легочные (альвеолярные) геморрагии клинически проявляются острым респираторным дистресс-синдромом; сопровождаются выраженной гипоксемией. У детей отмечаются очень редко; могут привести к летальному исходу;

• легочная гипертензия формируется в рамках антифосфолипидного синдрома, у детей наблюдается редко;

• тромбоз сосудов и инфаркт легких наблюдаются у детей крайне редко.

 *Поражение сердца (у 52–89%).* Наиболее часто поражаются оболочки сердца и миокард, реже — коронарные сосуды:

• перикардит;

• миокардит характеризуется расширением границ сердца, изменением звучности тонов, снижением сократительной способности миокарда, нарушением сердечного ритма и проводимости, появлением признаков сердечной недостаточности; клинические проявления чаще скудные и обнаруживаются только при комплексном инструментальном исследовании;

• эндокардит в последние годы наблюдается реже: выявляют вальвулит митрального, реже — аортального или трехстворчатого клапанов, или его исходы в виде уплотнения створок; формирование пороков сердца нехарактерно и встречается крайне редко;

• атипичный бородавчатый эндокардит Либмана – Сакса — специфичный (редкий) признак СКВ: характеризуется образованием бородавчатых наложений диаметром 1–4 мм в участках мелких изъязвлений эндокарда; возможны появление мелких перфораций створок клапанов и разрыв хорд (при эхокардиографии в этих случаях выявляют вегетации на клапанах); коронарит встречается редко, протекает бессимптомно, диагностируется на основании инструментального обследования; в редких случаях развиваются аневризмы коронарных артерий.

 *Поражение почек:*

• нефрит при СКВ клинически диагностируют у 70–75%; у большинства пациентов развивается в течение первых 2 лет заболевания, а у 1/3 — уже в его дебюте.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип | Описание | Клинико-лабораторные проявления |
| I тип | Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии | Отсутствуют |
| II тип А | Мезангиальный гломерулонефрит (ГН) с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии) | Отсутствуют |
| II тип В | Мезангиальный ГН (различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии) | Протеинурия < 1 г/сут Эритроциты 5–15 в п/зр |
| III тип | Очаговый пролиферативный ГН (активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50% клубочков) | Протеинурия < 2 г/сут Эритроциты 5–15 в п/зр |
| IV тип | Диффузный пролиферативный ГН (те же изменения, что в классе III, с вовлечением более 50% клубочков) | Протеинурия > 2 г/сут Эритроциты > 20 в п/зр Артериальная гипертензия Почечная недостаточность |
| V тип | Мембранозный ГН (равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов) | Протеинурия > 3,5 г/сут Скудный мочевой осадок |
| VI тип | Хронический гломерулосклероз (диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз) | Артериальная гипертензия Почечная недостаточность |

Таблица 1. Классификация поражения почек при системной красной волчанке Всемирной организации здравоохранения

**Оценка активности СКВ**

Индексы активности:

• SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index);

• SLAM (The Systemic Lupus Activity Measure);

• BILAG (The British Isles Lupus assessment Group Index);

• ECLAM (The European Consensus Lupus Activity Measured).

В педиатрической ревматологии чаще используются шкалы SLEDAI и BILAG.

Оценка повреждения внутренних органов и систем:

Индекс органного повреждения (SLICC/ACR Damage Indeх).

**Диагностика**

 Критерии диагноза «Системная красная волчанка» устанавливаются согласно рекомендациям Группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC, 2012) при наличии не менее 4 критериев, один из которых — иммунологический (-ДНК, или антинуклеарный фактор, или Sm, или a-KL, или C3, или C4), и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 1997) при наличии не менее 4 из 11 критериев. Диагноз СКВ по диагностическим критериям ACR может быть установлен с 95% специфичностью и 85% чувствительностью, если пациент имеет 4 из 11 критериев. В случае если у пациента обнаружено менее 4 диагностических критериев, то диагноз СКВ вероятен. Если тест на антинуклеарный фактор отрицательный, то у пациента очень низкая вероятность наличия СКВ. Пациенты с изолированным положительным тестом на антинуклеарный фактор без вовлечения органов и систем или без типичных лабораторных показателей имеют низкую вероятность наличия СКВ.

|  |  |
| --- | --- |
| N | Клинические критерии |
| 1 | Хроническая кожная волчанка: • классическая дискоидная сыпь локализованная (выше шеи) или генерализованная (выше и ниже шеи) • гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи • панникулит • поражение слизистых оболочек • отечные эритематозные бляшки на туловище • капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей) • дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая, или overlap |
| 2 | Язвы слизистых оболочек (в отсутствии следующих причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вируса герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов): • ротовой полости (неба, щек, языка) • носовой полости |
| 3 | Нерубцовая алопеция — диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствии следующих причин, таких как очаговая алопеция, лекарственная, вследствии дефицита железа, и андрогенная). |
| 4 | Артрит: • синовит с вовлечением 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом, или • болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин |
| 5 | Серозит: • типичный плеврит в течение более чем 1 дня, или плевральный выпот, или шум трения плевры • типичная перикардиальная боль (боль в положении лежа, купируемая в положении сидя с наклоном вперед) в течение более чем 1 дня, или перикардиальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита • в отсутствии следующих причин, таких как инфекция, уремия и перикардит Дресслера |
| 6 | Поражение почек: • соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче более 500 мг белка за 24 ч, или • эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более |
| 7 | Нейропсихические поражения: • эпилептический приступ • психоз • моно-/полиневрит (в отсутствии других причин, таких как первичный васкулит) • миелит • патология черепно-мозговых нервов / периферическая нейропатия (в отсутствии других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет) • острое нарушение сознания (в отсутствии других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных) |
| 8 | Гемолитическая анемия |
| 9 | Лейкопения < 4,0109/л по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальная гипертензия), или лимфопения < 1,0109/л по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как прием глюкокортикостероидов, лекарства, инфекция) |
| 10 | Тромбоцитопения < 100109/л по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура) |
|  | Иммунологические критерии |
| 1 | Антинуклеарный фактор выше уровня диапазона референс-лаборатории |
| 2 | Антитела к двуспиральной ДНК выше уровня диапазона референс-лаборатории (или > 2-кратного увеличения методом ELISA) |
| 3 | Наличие Anti-Sm (антитела к ядерному антигену Sm) |
| 4 | Антифосфолипидные антитела положительные, определенные любым из следующих способов: • положительный волчаночный антикоагулянт • ложноположительная реакция Вассермана • средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG или IgM) • положительный результат теста на анти-2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM) |
| 5 | Низкий комплемент • низкий С3, С4, или • низкий СH50 |
| 6 | Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии |

Таблица 2. Диагностические критерии системной красной волчанки SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | Сыпь на скулах: фиксированная эритема с тенденцией к распространению на носогубную зону |
| 2 | Дискоидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы |
| 3 | Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет |
| 4 | Язвы в ротовой полости: изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные |
| 5 | Артрит: неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом |
| 6 | Серозит: • плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот) • перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии) |
| 7 | Поражение почек: • персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сут, и/или • цилиндрурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная) |
| 8 | Поражение центральной нервной системы: • судороги • психоз (в отсутствии приема лекарственных средств или метаболических нарушений) |
| 9 | Гематологические нарушения: • гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, • лейкопения < 4,0109/л (зарегистрированная 2 и более раз), • тромбоцитопения < 100109/л (при отсутствии приема лекарственных препаратов) |
| 10 | Иммунологические нарушения: • а-ДНК, • анти-Sm, • анти-КЛ, • положительный тест на волчаночный антикоагулянт, • стойкая ложноположительная реакция Вассермана (не менее 6 мес) при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса |
| 11 | Повышение титров антинуклеарного фактора (при отсутствии лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром) |

Таблица 3. Диагностические критерии системной красной волчанки ACR (American College of Rheumatology), 1997

 Клинический анализ крови: увеличение СОЭ, лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопения, гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса.

 Биохимические и иммунологические исследования крови:

*Антинуклеарный фактор (АНФ)* выявляется у 95% больных; специфичность признака невелика, поскольку он нередко бывает положительным у больных с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями.

*Антитела к двуспиральной ДНК* выявляются у 40–70% больных; высокоспецифичны для СКВ, их уровень обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита.

*Антитела к гистонам* более характерны для лекарственного-волчаночноподобного синдрома; при СКВ – ассоциированы с развитием артрита.

*Антитела к Sm-антигену* выявляются у 20−50% больных; высокоспецифичны для СКВ.

*Антитела к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину*, входящему в состав РНК (Laантигену), менее специфичны для СКВ; ассоциированы с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом и легочным фиброзом. Их обнаруживают у 60−80% больных с синдромом Шегрена; характерны для больных подострой кожной и лекарственной волчанкой.

*Антифосфолипидные антитела (АТ к кардиолипину, АТ к β2-гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт)* обнаруживаются у 50–60% детей с СКВ и, как и ложноположительная реакция Вассермана, являются серологическими маркерами вторичного АФС.

*Ревматоидный фактор* нередко выявляют у детей с СКВ с выраженным суставным синдромом.

*Снижение общей гемолитической активности комплемента (CH50) и его компонентов (С3, С4)* обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита, в отдельных случаях может быть следствием генетически детерминированного дефицита.

 Клинический анализ мочи: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия.

 Инструментальные исследования

*ЭКГ:* признаки ишемии миокарда.

*ЭхоКГ:* УЗ-признаки перикардита, миокардита, эндокардита, вальвулита.

*УЗИ органов брюшной полости, почек:* гепатомегалия, спленомегалия, увеличение поджелудочной железы, увеличение почек, изменение эхогенности паренхиматозных органов, нарушение кровотока, жидкость в брюшной полости.

*КТ органов грудной клетки:* пневмонит, плеврит, инфаркт легкого.

*КТ и МРТ брюшной полости:* инфаркты паренхиматозных органов, окклюзия сосудов, гепатомегалия, спленомегалия, увеличение поджелудочной железы, увеличение почек, изменение структуры паренхиматозных органов, жидкость в брюшной полости.

*КТ и МРТ головного мозга:* кровоизлияния, инсульт.

*Двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия:* снижение минеральной плотности костной ткани.

*Эзофагогастродуоденоскопия:* гастрит, эзофагит, дуоденит; у пациентов, получающих терапию ГК, могут выявляться эрозии и язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

*Колоноскопия:* неспецифическое воспаление кишечника.

*Электромиография* (по показаниям): миозит.

**Дифференциальная диагностика**

 Настоятельно рекомендуется при подозрении на наличие СКВ у пациента исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой:

• системный ювенильный идиопатический артрит;

• ювенильный дерматомиозит;

• острая ревматическая лихорадка;

• болезнь Шенлейна–Геноха;

• первичный антифосфолипидный синдром;

• узелковый полиартериит;

• микроскопический полиангиит;

• системный склероз и др.;

• гематологические заболевания (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура);

• лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома);

• инфекции (боррелиоз или болезнь Лайма);

• вирусные гепатиты В и С с внепеченочными проявлениями;

• туберкулез;

• сифилис;

• иерсиниоз;

• вирус иммунодефицита человека;

• воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит с системными проявлениями, болезнь Крона);

• болезни почек (гломерулонефрит и др.);

• инфекционный эндокардит;

• лекарственная волчанка и паранеопластический волчаночноподобный синдром.

**Лечение**

 Немедикаментозное лечение

• Режим: в периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

• Диета: у больных с синдромом Кушинга целесообразно ограничение потребления углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета. Употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

• Лечебная физкультура, массаж в периоды низкой активности и ремиссии заболевания.

• Хирургическое лечение

Показания: Протезирование суставов в случае развития асептического некроза кости. Трансплантация почек при отсутствии восстановления функции почек через 2 года от начала гемодиализа при нефропатии.

 Медикаментозное лечение

 Выбор тактики лечения пациента рекомендуется основывать на результатах мониторинга активности заболевания, оценке степени повреждения органов, наличии сопутствующих заболеваний.

 Дозы, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения системной красной волчанки (СКВ), представлены в табл. 4. Всем больным СКВ с умеренно выраженной лихорадкой и/или поражением опорно-двигательного аппарата рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов.

 Всем пациентам с СКВ при наличии признаков низкой активности заболевания рекомендуется монотерапия преднизолоном перорально для индукции ремиссии. Преднизолон назначают в начальной дозе 0,25–0,75 мг/кг в сутки. Длительность приема — 4–6 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей 0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длитель ность приема — несколько лет.

 Всем пациентам с СКВ с удовлетворительным общим состоянием, и/или умеренным кожным и суставным синдромом, и/или низкими лабораторными показателями, и/или невыраженными поражениями внутренних органов рекомендуется для индукции ремиссии назначение преднизолона в дозе 0,25–0,75 мг/кг в сутки. Длительность приема — 4–6 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/мг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема — несколько лет.

 Всем пациентам с СКВ при наличии признаков умеренной активности заболевания рекомендуется назначение монотерапии преднизолоном перорально для индукции ремиссии. Начальная доза преднизолона — 0,7–1,0 мг/кг в сутки. Длительность приема — 6–8 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема — несколько лет.

 Всем больным СКВ с резистентными к терапии преднизолоном кожным и мышечно-суставным синдромами при нетяжелых, непочечных вариантах СКВ для более быстрого достижения ремиссии, а также стероидсберегающего эффекта и поддержания ремиссии в сочетании с преднизолоном для приема внутрь рекомендуется применение метотрексата. Метотрексат применяется в дозе 10–15 мг/м2 (0,5–1 мг/кг) подкожно еженедельно.

 Всем пациентам с СКВ, принимающим метотрексат, рекомендуется назначение фолиевой кислоты с профилактической целью. Фолиевая кислота принимается в дни, свободные от приема метотрексата, в дозе 1–5 мг.

 Всем пациентам с СКВ при высокой степени активности (III степень) рекомендуется назначение преднизолона перорально в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном для индукции ремиссии. Преднизолон для приема внутрь применяют в дозе 1,5–2 мг/кг в сутки (70–80 мг/сут); длительность приема максимальной дозы составляет 6–8 нед. В течение 3 мес. дозу преднизолона постепенно снижают до 30 мг/сут. После этого снижение суточной дозы преднизолона проводится медленнее. Обострение обычно развивается при достижении дозы 25–20 мг/сут. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей 0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема составляет несколько лет. При развитии обострения заболевания доза преднизолона может повышаться до максимальной. Метилпреднизолон применяется в дозе 10–30 мг/кг на введение в течение 3–5 последовательных дней.

 Всем пациентам с СКВ при высокой активности заболевания и неэффективности монотерапии препаратами глюкокортикостероидов (ГКС) рекомендуется сочетанное использование преднизолона для перорального приема, пульс-терапии метилпреднизолоном и пульс-терапии циклофосфамидом, или циклофосфамидом для перорального приема. Для индукции ремиссии предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида. Циклофосфамид для перорального приема назначают в дозе 2,0 мг/кг в сутки в течение 2–3 мес. Циклофосфамид для пульс-терапии применяют в дозе 0,5–0,75 мг/м2 1 раз в 2 нед, или 500– 1000 мг/м2 (максимально 1,2 г) ежемесячно в течение 6 мес, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 г) каждые 2 нед трижды, а затем каждые 3 нед.

 Всем пациентам с СКВ при низкой активности кожносуставного варианта заболевания рекомендуется назначение аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохин, и хлорохин) в комбинации с ГКС для поддержания ремиссии и предупреждения рецидивов при снижении дозы ГКС или отмене циклоспорина, а также в сочетании с антиагрегантами для профилактики тромботических осложнений. Гидроксихлорохин назначают в дозе 100–400 мг/сут (до 5,0 мг/кг в сутки), хлорохин — в дозе 125–250 мг/сут (до 4,0 мг/кг).

 Всем пациентам с СКВ с люпус-нефритом III–V класса рекомендуется назначение азатиоприна в составе комбинированной поддерживающей терапии. Азатиоприн назначается в дозе 1–3 мг/кг в сутки (максимальная доза 150 мг/сут).

 Всем пациентам с СКВ с церебральными, кожными проявлениями СКВ, люпус-нефритом II класса, а также в нетяжелых случаях СКВ рекомендуется назначение азатиоприна в составе комбинированной поддерживающей терапии. Азатиоприн назначается в дозе 1–3 мг/кг в сутки (максимальная доза 150 мг/сут).

 Всем пациентам с СКВ при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме, обусловленном мембранозным волчаночным нефритом (V класс), а также при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерном к ГКС, рекомендуется назначение циклоспорина. Циклоспорин применяется в дозе 2,0–5,0 мг/кг массы тела внутрь в дважды в сутки.

 Всем пациентам с СКВ рекомендуется назначение препаратов микофеноловой кислоты, в следующих случаях:

• при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или нежелании пациента;

• для поддержания ремиссии волчаночного нефрита, индуцированной циклофосфамидом;

• для индукции ремиссии и обеспечения стероидсберегающего эффекта при неэффективности циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина.

Микофенолата мофетил назначается в дозе 600 мг/м2 поверхности тела 2 раза/сут, микофеноловая кислота — в дозе 450 мг/м2 поверхности тела 2 раза/сут.

 Всем пациентам с СКВ в случае неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами и развитии на этом фоне геморрагического альвеолита, волчаночного нефрита, поражения центральной нервной системы (ЦНС), тромбоцитопении для индукции ремиссии рекомендуется применение преднизолона перорально, пульс-терапии метилпреднизолоном, циклофосфамида, или других иммунодепрессантов сочетать с генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимабом. Ритуксимаб применяется в дозе 375 мг/м2 на введение 1 раз/нед внутривенно в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м2 поверхности тела дважды с интервалом 14 дней.

 Всем пациентам с СКВ в случае неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами и развитии на этом фоне геморрагического альвеолита, пневмонита, серозита, поражения ЦНС, антифосфолипидного синдрома, тромбоцитопении, инфекционных осложнений рекомендуется применение преднизолона перорально, пульс-терапии метилпреднизолоном, циклофосфамида или других иммунодепрессантов сочетать с терапией иммуноглобулином человеческим нормальным для индукции ремиссии. Иммуноглобулин человеческий нормальный для лечения проявлений СКВ применяют внутривенно в дозе 1–2 г/кг массы тела на курс, для лечения инфекционных осложнений — в дозе 0,4–0,5 г/кг на курс. Контроль эффективности терапии проводится через 1 нед, 1 и 3 мес и далее каждые 6 мес. Коррекция терапии проводится при ее неэффективности и/или непереносимости на любом этапе лечения.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | Циклофосфамид | Азатиоприн | Микофенолата мофетил | Метотрексат |
| Доза | 2–3 мг/кг 1 раз в день перорально 2–3 мес; 0,5–1,0 г/м2 в/в ежемесячно | 1–3 мг/кг 1 раз в день перорально в течение 1 года и более | 600 мг/м2 дважды в день | 10–15 мг/м2 в неделю перорально или подкожно |
| Побочные эффекты | Лейкопения; геморрагический цистит; обратимая алопеция; бесплодие; лейкемия, лимфома, переходноклеточная карцинома мочевого пузыря | Диспепсические явления; гепатотоксичность; сыпь; лейкопения | Супрессия костного мозга; острая диарея; легочный фиброз | Миелотоксичность и интерстициальный пневмонит (снижение риска при приеме фолиевой кислоты), обратимое повышение трансаминаз, фиброз печени |
| Кумулятивная токсическая доза | Не описаны для онкологии; 500 мг/кг для азооспермии | Не описаны | Не описаны | Не описаны |
| Клинический мониторинг | Еженедельный ОАК на время проведения терапии (обычно 2–3 мес); исходная и ежемесячная оценка функции почек и печени. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5109/л, тромбоцитопении < 150109/л или гематурии. ОАК на 10-й день при внутривенном введении. Снизить дозу при почечной или печеночной недостаточности до 250–300 мг/м2 | Еженедельный ОАК в течение 1 мес, затем каждые 3 мес. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5109/л, тромбоцитопении < 150109/л | Каждые 2 нед ОАК в течение 2 мес, затем ежемесячно. Основные показатели функции печени и почек ежемесячно до нормализации состояния. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5109/л, тромбоцитопении < 150109/л либо при значительных побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта | Исходно рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, ОАК и печеночные показатели, затем ОАК и печеночные показатели каждые 2 нед. Временная отмена и/или снижение дозы при повышении печеночных ферментов выше референтных значений, числе нейтрофилов < 1,5109/л, тромбоцитов < 150109/л или их быстром снижении; при развитии инфекций или диспепсических явлениях (тошнота, рвота, диарея) |

Таблица 4. Дозы, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения системной красной волчанки

**Профилактика и диспансерное наблюдение**

 Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология заболевания окончательно не установлена.

 Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение комплексной вторичной профилактики обострений основного заболевания. Вторичная профилактика обострения заболевания и прогрессирования инвалидности у пациента включает:

• пожизненное наблюдение пациентов;

• постоянный контроль безопасности проводимой лекарственной терапии и при необходимости ее коррекция;

• длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;

• обеспечение охранительного режима (ограничение психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);

• предохранение от инсоляции и ультрафиолетового облучения (использование солнцезащитных кремов; ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями; отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции).

 Всем пациентам с СКВ рекомендуется назначение диеты, включающей продукты с повышенным содержанием кальция и витамина D, с целью профилактики остеопороза.

 Диспансерное наблюдение

Рекомендуется осмотр врачом-ревматологом:

• пациентов, получающих ГКС, иммунодепрессанты и ГИБП, — 1 раз в месяц.

Рекомендуется всем пациентам проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед. Рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Пероральный прием ГКС (в случае их применения) продолжить. Рекомендуется клинический анализ крови повторить через 1 нед. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом-ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости пациент госпитализуется в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Рекомендуется всем пациентам проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед. Определяют следующие показатели: общий белок; белковые фракции, мочевину, креатинин, билирубин, глюкозу, калий, натрий, ионизированный кальций, аланин- и аспартатаминотрансферазу, щелочную фосфатазу. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или аланин- и аспартатаминотрансферазы, и/или билирубина выше нормы. Продолжить прием ГКС перорально. Рекомендуется биохимический анализ крови повторить через 1 нед. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом-ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости пациент госпитализируется в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Рекомендуется всем пациентам проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес. Определяются сывороточные концентрации Ig A, M, G; СРБ, комплемент антинуклеарного фактора, ревматоидного фактора, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину, 2-гликопротеину.

Рекомендуется всем пациентам проведение клинического анализа мочи 1 раз в 1 мес.

Рекомендуется всем пациентам проведение электрокардиограммы 1 раз в 3 мес.

Рекомендуется всем пациентам ультразвуковое исследование брюшной полости, сердца, почек 1 раз в 6 мес.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение плановой госпитализации в специализированный стационар 2 раза в год с целью проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии.

Всем пациентам с СКВ при развитии обострения основного заболевания, серьезных нежелательных явлений или стойкой непереносимости иммунодепрессанта рекомендуется внеплановая госпитализация в специализированный стационар.

**Вывод**

 Проблема ведения больного системной красной волчанкой составляет большую трудность для врачей всех специальностей, в том числе и ревматологов. Обусловлено это многоликостью болезни, полиорганным поражением, особенностями лекарственной терапии, индивидуальными особенностями больных, организационными сложностями современной системы здравоохранения и т.д. Вопросы ведения больных обсуждаются в широком спектре справочников и руководств, но многие из них вышли довольно давно и не содержат сведений о современных подходах и лекарственных средствах. В связи с этим появление кратких рекомендаций представляется весьма актуальным.

**Список литературы**

1. Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Никишина И. П., Денисова Р. В., Подчерняева Н.С., Сухоруких О. А., Шубина Л. С. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853
2. Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Никишина И. П., Денисова Р. В., Подчерняева Н. С., Сухо руких О. А., Шубина Л. С., Часнык В. Г., Костик М. М. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 110–125. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877
3. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ 2015г.
4. Кучинская Е.М., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 35–43. doi: 10.17816/PED8535-43
5. Костик М. М., Кучинская Е. М., Абдурагимова Ф. Н., Гурина О. П., Калашникова О. В., Часнык В. Г. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 295–300. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567
6. Каледа МИ, Никишина ИП. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):405-415
7. Е.М. Кучинская, М.М. Костик, В.Г. Часнык СОВРЕМЕННЫЕ ОСНОВЫ ФОРМАЛИЗОВАННОГО ОПИСАНИЯ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ. Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 68–80. doi: 10.17816/PED8268-80