

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ  
С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

**Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
академик РАН  
А.А. Баранов**

Москва

2015

## Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	5
КОД МКБ 10 .....	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	7
ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ СКВ .....	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА .....	11
ОСЛОЖНЕНИЯ.....	17
ДИАГНОСТИКА .....	18
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ .....	19
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.....	20
ЛЕЧЕНИЕ.....	21
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ.....	26
<i>Ведение пациентов в стационарных условиях .....</i>	<i>26</i>
<i>Ведение пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях.....</i>	<i>28</i>
ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ .....	31
ПРОФИЛАКТИКА .....	32
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ.....	32
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	33

# **ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Ассоциацией ревматологов РФ, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союз педиатров России на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

## **АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ**

Е.И.Алексеева, С.И.Валиева, Н.С.Подчерняева, Р.В.Денисова, Т.М.Бзарова

## **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## **МЕТОДОЛОГИЯ**

**Методы, используемые для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

## **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### **Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (детских ревматологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

### **Консультация и экспертная оценка**

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### **Основные рекомендации**

Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета:

- *Класс (уровень) I (A)* большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

- *Класс (уровень) II (B)* небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.
- *Класс (уровень) III (C)* нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.
- *Класс (уровень) IV (D)* выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Системная красная волчанка – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органонеспецифических антител к антигенам ядер клеток и иммунных комплексов с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов.

## **КОД МКБ 10**

M32. Системная красная волчанка

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Системная красная волчанка (СКВ) – наиболее часто встречающаяся патология из группы системных заболеваний соединительной ткани; поражает преимущественно девушек и молодых женщин. СКВ редко начинается у детей в дошкольном возрасте; подъем заболеваемости отмечается с возраста 8–9 лет, а пик ее приходится на 14–25 лет. Среди больных в возрасте до 15 лет соотношение девочек и мальчиков составляет в среднем 4,5:1.

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.

### **Генетическая предрасположенность**

О роли наследственности свидетельствуют высокая частота развития СКВ в семьях больных, многократно более высокий показатель конкордантности (частота поражения обоих партнеров близнецовой пары) среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, выявление у клинически асимптомных родственников больных

антинуклеарных АТ, 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 A1, B8, DR3 определяет 10-кратное повышение риска у представителей европеоидной расы. СКВ связана с генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента (C1q, C2, C4), а также ассоциируется с полиморфизмом генов цитокинов (в частности, ФНО- $\alpha$ ), генов Fc $\gamma$ RIIA- и Fc $\gamma$ RIIA-рецепторов, связывающих подклассы IgG и др.

### **Гормональные факторы**

Среди пациентов с СКВ преобладают женщины. У девочек-подростков начало заболевания связано с наступлением менархе, 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 больных обоих полов повышен уровень пролактина и понижен – дегидроэпиандростерона.

### **Факторы внешней среды**

Первостепенное значение имеет инсоляция. Ультрафиолетовое облучение (УФО) способно изменять антигенные свойства ДНК клеток кожи, индуцируя развитие аутоиммунных реакций у предрасположенных индивидуумов, а также усиливает высвобождение интерлейкинов (ИЛ) 1, 3, 6 и ФНО- $\alpha$ , 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 АТ, 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, персистенцию 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 АТ основная роль принадлежит АТ 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 (ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ) повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов и системы комплемента, что имеет большое значение в поражении органов, недоступных для иммунных комплексов, например 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  $C_3$ ,  $C_4$ ).

#### *«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.

### **Оценка активности СКВ**

Оценка врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале.

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) (табл.1).

В педиатрической ревматологии чаще используются шкалы SLEDAI и BILAG.

### **Оценка повреждения внутренних органов и систем**

Индекс органного повреждения (SLICC/ACR Damage Index).

**Таблица 1.**

#### **Оценка активности системной красной волчанки по шкале ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)**

<b>1. Общие проявления (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)</b>	
Лихорадка	Утренняя температура выше 37,5°C, не связанная с инфекцией
Усталость	Субъективное ощущение повышенной утомляемости
<b>2. Суставные проявления (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)</b>	
Артрит	Неэрозивный артрит с поражением двух и более периферических суставов (запястья, дистальных или проксимальных межфаланговых суставов, пястно-фаланговых суставов)
Артралгии	Локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов)

<b>3а. Активные кожно-слизистые проявления</b>	
Эритематозная сыпь в скуловой области	Фиксированная эритема – плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область
Генерализованная сыпь	Пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств. Может быть на любом участке тела вне зависимости от пребывания на солнце
Дискоидная сыпь	Эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой
Кожный васкулит	Включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания
Язвы ротовой полости	Язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом
<b>3б. Развитие кожно-слизистых проявлений</b> (× 1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; если отмечается нарастание выраженности признаков после последнего наблюдения - + 1 балл)	
<b>4. Миозит</b> (× 2 балла, если подтвержден повышенными уровнями КФК и/или ЭМГ, или гистологическим исследованием)	
<b>5. Перикардит</b> (× 1 балл, если подтвержден с помощью ЭКГ или ЭхоКГ, или выслушивается шум трения перикарда при аускультации)	
<b>6. Кишечные проявления</b> (любые из перечисленных ниже × 2 балла)	
Васкулит кишечника	Очевидные признаки острого васкулита кишечника
Асептический перитонит	Выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции
<b>7. Легочные проявления</b> (любые и перечисленных ниже × 1 балл)	
Плеврит	Адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически)
Пневмонит	Единичные или множественные затемнения на рентгенограмме, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией

Прогрессирующая одышка	-
<b>8. Психоневрологические проявления</b> (любые из следующих × 2 балла)	
Головная боль/мигрень	Недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, малочувствительная к анальгетикам, но чувствительная к кортикостероидам
Эпилепсии	Малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не являющиеся следствием побочного действия лекарств и метаболических нарушений
Инсульт	-
Энцефалопатия	Снижение памяти, ориентации, восприятия, способности к счету
Психозы	При отсутствии действия лекарств
<b>9а. Почечные проявления</b> (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)	
Протеинурия	Суточная протеинурия более 0,5 г/сут
Мочевой осадок	Эритроцитурия, цилиндрурия
Гематурия	Макроскопическая или микроскопическая
Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина	-
<b>9б. Развитие почечных проявлений</b> (× 2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек выявляют вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением)	
<b>10. Гематологические признаки</b> (любые из перечисленных ниже × 1 балл)	
Негемолитическая анемия	Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза)
Гемолитическая анемия	Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом
Лейкопения	Менее 3500, или лимфопения менее 1500 в мкл
Тромбоцитопения	Менее 100 000 в мкл

<b>11. СОЭ</b>	
> 25 мм/час при отсутствии других причин	
<b>12. Гипокомплементемия</b> (любые из перечисленных ниже × 1 балл)	
С3	Радиальная диффузия или нефелометрия
СН50	Стандартный гемолитический метод
<b>12б. Развивающаяся гипокомплементемия</b> (× 1 балл при значительном снижении уровня комплемента (С4) по сравнению с последним наблюдением)	

**Финальный счет** \_\_\_\_\_

Если миозит, психоневрологические и почечные симптомы – единственные проявления среди пунктов 1 – 10, следует добавить 2 балла. Если суммарный балл не целое число, округлить до меньшего числа при значении <6 и до большего числа при значении > 6. Если суммарный балл > 10, округлить до 10.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

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

### **Общие проявления**

Лихорадка (обычно неправильного типа), нарастающая слабость, недомогание, снижение аппетита, потеря массы тела, усиленное выпадение волос.

### **Поражение кожи и ее придатков**

Наблюдается у 80–95% детей.

**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.

**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** – 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; наблюдаются обычно при хроническом течении СКВ.

**Фотосенсибилизация** – эритематозные высыпания на коже появляются у детей в весенне-летний период. Их яркость увеличивается после пребывания на солнце или лечения УФ-облучением.

**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.

**Сетчатое ливедо** – синевато-фиолетовые пятна, образующие сетку. Локализуются на коже нижних, реже – верхних конечностей и туловища.

**Синдром Рейно** – периодически развивающаяся ишемия пальцев, обусловленная вазоспазмом и структурными поражениями сосудов. У детей с СКВ наблюдается значительно реже, чем у взрослых.

**Алопеция** характерна для больных СКВ. Истончение и повышенное выпадение волос приводит к гнездовому или диффузному облысению. По краю ростовой зоны надо лбом у больных нередко располагаются «столбики», образовавшиеся из обломанных волос. Возможно выпадение бровей и ресниц.

**Неспецифические кожные высыпания** наблюдаются у больных 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**

Диагностируется более чем у 30% детей в активном периоде болезни.

**Волчаночная энантема** – эритематозно-отечные пятна с четкими границами и иногда с эрозивным центром. Пятна располагаются в области твердого нёба. 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% заболевших наблюдаются 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 ГК.

*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% заболевших 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**

Наблюдается у 30–40% детей 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 (КФК, альдолазы).

#### **Поражение серозных оболочек**

Плевра, перикард или брюшина вовлекаются в патологический процесс у 30–50% больных.

*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 ЭхоКГ (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 наблюдаться боли в подреберье.

#### **Поражение респираторного тракта**

Наблюдается у 10–30% заболевших.

*Острый волчаночный пневмонит* развивается при высокой активности заболевания. Клинически проявляется кашлем, одышкой, акроцианозом, ослаблением дыхания и возникновением хрипов в легких. При рентгенографии: 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 (АФС), у детей наблюдается редко.

*Тромбоз сосудов и инфаркт легких* наблюдаются у детей крайне редко.

#### **Поражение сердца**

Развивается у 52–89% заболевших. Наиболее часто поражаются оболочки сердца и миокард, реже – коронарные сосуды.

*Перикардит* (см. выше).

*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 не характерно и встречается крайне редко.

*Атипичный бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса* – специфичный 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 ЭхоКГ в этих случаях выявляют вегетации на клапанах. Наблюдается нечасто.

**Коронарит** у детей наблюдается 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 % детей. У большинства больных он развивается в течение первых 2 лет с момента начала заболевания, а примерно у 1/3 – уже в его дебюте.

По классификации ВОЗ выделяют 6 типов поражения почек при СКВ (табл.2).

**Таблица 2 .**

#### **Классификация поражения почек при СКВ (ВОЗ)**

<b>Тип</b>	<b>Описание</b>	<b>Клинико-лабораторные проявления</b>
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 АГ Почечная недостаточность
V тип	Мембранозный ГН (равномерное утолщение	Протеинурия > 3,5 г/сут

	базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов)	Скудный мочевой осадок
VI тип	Хронический гломерулосклероз (диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз)	АГ Почечная недостаточность

### **Поражение желудочно-кишечного тракта**

Наблюдают у 30–40% детей с СКВ. Клинически отмечаются снижение аппетита, тошнота, боли в животе, иногда диарея. При эндоскопическом исследовании выявляют эзофагит, гастрит и (или) дуоденит; у части больных – эрозии и язвы.

Поражение кишечника проявляется *геморрагиями*, инфарктами и некрозами последующей перфорацией и развитием кишечного кровотечения или фибринозного перитонита. Встречается редко, существенно ухудшает прогноз, определяет развитие волчаночного абдоминального криза.

Поражение печени характеризуется *гепатомегалией, гепатитом*. При сочетании СКВ и АФС развиваются инфаркты печени, тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари).

*Поражение поджелудочной железы (панкреатит)* может быть следствием патологического процесса в рамках СКВ или воздействия больших доз ГК.

### **Поражение нервной системы**

Диагностируется у 30–50% детей.

*Психические нарушения* – острый психоз с появлением продуктивной симптоматики в виде зрительных и слуховых галлюцинаций; шизофреноподобные расстройства; аффективные синдромы (маниакальный и депрессивный); двигательное беспокойство; нарушения сна и др.

*Органический мозговой синдром* – прогрессирующее ухудшение когнитивных функций (памяти, внимания, мышления), заметное снижение интеллекта, ухудшение успеваемости в школе; утрата определенных навыков; эмоционально-личностные расстройства (эмоциональная лабильность, апатия, депрессия, иногда эйфория и др.).

*Головная боль* может носить мигренеподобный характер и быть единственным проявлением СКВ.

*Судорожный синдром* – генерализованные эпилептиформные припадки.

*Хорея односторонняя или генерализованная.*

*Транзиторные нарушения мозгового кровообращения* характеризуются общемозговой, очаговой или смешанной симптоматикой, сохраняющейся не более 24 ч.

**Ишемический инсульт** наблюдается у детей значительно реже, чем у взрослых, и обычно при сочетании СКВ с АФС.

**Внутри мозговые кровоизлияния.**

**Поражение спинного мозга (поперечный миелит)** проявляется нижним парапарезом, нарушением чувствительности в нижней половине туловища, тазовыми расстройствами, выраженной болью в спине.

**Поражение черепно-мозговых нервов** – глазодвигательных, тройничного, лицевого или зрительного.

**Поражение периферической нервной системы** протекает по типу симметричной дистальной, преимущественно сенсорной, полинейропатии, редко – множественной мононейропатии.

В отдельных случаях развивается синдром Гийена–Барре (острая воспалительная полирадикулонейропатия).

**Поражение органа зрения**

Встречается достаточно редко – у 3–5% заболевших. Клинически может проявляться в виде эписклерита, иридоциклита, неврита зрительного нерва, ретиноваскулита (окклюзия сосудов, субретинальный и ретинальный отек, геморрагии), пролиферативной ретинопатии и нарушения зрения.

**Антифосфолипидный синдром**

У детей с СКВ при развитии АФС наиболее часто (44%) наблюдается тромбоз мелких сосудов. Венозные тромбозы развиваются у 28% пациентов, артериальные – у 25%, смешанные – у 3%. Характерен рецидивирующий тромбоз сосудов любого калибра и локализации. Это определяет широту спектра его клинических проявлений.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ**

**Мочевыделительная система:** артериальная гипертензия, почечная недостаточность.

**Сердечно-сосудистая система:** атеросклероз, кардиомиопатия.

**Иммунная система:** частые инфекционные заболевания, функциональная аспления, злокачественные новообразования.

**Скелетно-мышечная система:** остеопороз, компрессионные переломы.

**Орган зрения:** катаракта, глаукома, слепота.

**Эндокринная система:** диабет, задержка роста, полового развития, ожирение, невынашивание беременности.

## ДИАГНОСТИКА

(с перечислением основных нозологических форм, исключаемых при проведении дифференциального поиска);

### **Лабораторные исследования**

**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 протейну, входящему в состав РНК (La-антигену),** 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  $\beta$ 2-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 (СН50) 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.

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Для установления диагноза СКВ наиболее широко используют классификационные критерии Американской коллегии ревматологии (табл. 3).

Таблица 3.

Критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики СКВ (1997 г.)

Критерии	Определение
1. Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема: плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки
2. Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическим нарушением и фолликулярными пробками; на старых очагах могут встречаться атрофические рубчики
3. Фотосенсибилизация	Кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию, по данным анамнеза или наблюдениям врача
4. Язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, выявляет врач при осмотре
5. Артрит	Неэрозивный артрит $\geq 2$ периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом
6. Серозит	Плеврит (плевральные боли в анамнезе, шум трения плевры при аускультации, плевральный выпот) и/или Перикардит (шум трения перикарда, выпот в перикарде, ЭКГ-признаки)
7. Поражение почек	Стойкая протеинурия $> 0,5$ г/сут или Цилиндрурия (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, смешанные цилиндры)

8. Неврологические нарушения	Судороги или психоз, не связанные с приемом лекарств или метаболическими нарушениями, вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
9. Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Лейкопения ( $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ ) при 2-х или более определениях Лимфопения ( $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) при 2-х или более исследованиях Тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ), не связанная с приемом лекарств
10. Иммунные нарушения	Антитела к нативной ДНК в повышенных титрах Наличие антител к Sm-антигену Наличие АФЛ: 1) повышенный титр АКЛ (IgM или IgG); 2) выявление волчаночного антикоагулянта стандартным методом; 3) ложноположительная реакция Вассермана в течение не менее 6 мес при отсутствии сифилиса, подтвержденном с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы или в тесте абсорбции флюоресцирующих антитрепонемных антител
11. Антинуклеарный фактор (антинуклеарные антитела)	Повышение титра АНФ в тесте иммунофлюоресценции или в другом сходном тесте, не связанном с приемом лекарств, способных вызывать лекарственную волчанку

При наличии у больного 4-х или более признаков в любом сочетании диагноз СКВ считается достоверным, при наличии 3-х признаков – вероятным. Чувствительность данных критериев составляет 78-96%, а специфичность – 89-96%.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Необходимо проводить со следующими заболеваниями: ревматические болезни (системный ЮИА, ювенильный дерматомиозит, острая ревматическая лихорадка, болезнь Шенлейна–Геноха, первичный АФС, 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, ВИЧ-инфекция и др.), воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит с системными проявлениями, болезнь Крона), болезни почек (гломерулонефрит и др.), инфекционный эндокардит, лекарственная волчанка и паранеопластический волчаночно-подобный синдром.

## **ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ**

Пример №1. Системная красная волчанка, острое течение. Люпус-нефрит, IV тип, нефротический синдром. Панцитопения.

Пример №2. Системная красная волчанка, умеренная степень активности. Поперечный миелит с распространением с уровня С6 до периферических отделов на уровне конуса, нижняя вялая параплегия, нарушение функции тазовых органов по периферическому типу, анестезия с уровня ТН-8.

## **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 (ЛФК)***

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**

#### ***Глюкокортикоиды (А)***

- при высокой и кризовой активности СКВ доза преднизолона внутрь составляет 1 (1,5) мг/кг/сут (не более 70-80 мг/сут); длительность приема максимальной дозы составляет 8-10 недель, затем дозу постепенно медленно снижают до поддерживающей (0,2-0,3 мг/кг массы тела в сутки), длительность приема составляет несколько лет. При развитии обострения заболевания доза преднизолона может повышаться до максимальной;
- при умеренной активности СКВ - 0,7—1,0 мг/кг/сут, длительность приема – 6-8 недель с постепенным снижением дозы до поддерживающей (0,2-0,3 мг/кг массы тела

в сутки; длительность приема – несколько лет;

- при низкой активности СКВ - 0,3—0,5 мг/кг/сут, длительность приема – 4-6 недель, затем дозы снижается до поддерживающей 0,2-0,3 мг/кг массы тела в сутки.

### ***Пульс-терапия ГК (А)***

Внутривенное введение сверхвысоких доз метилпреднизолона в дозе 10—30 мг/кг/сут (не более 1000 мг/сут) в течение 3-5 последовательных дней в зависимости от тяжести состояния больного.

### ***Цитотоксические и нецитотоксические средства (ЦС)***

Показания:

- высокоактивный нефрит;
- тяжелое поражение ЦНС;
- резистентность к предшествующей терапии ГК;
- необходимость усиления иммуносупрессивной терапии при наличии выраженных побочных эффектов ГК;
- реализация стероидосберегающего эффекта;
- поддержание более стойкой ремиссии.

### ***Циклофосфамид (ЦФ) (А)***

При СКВ высокой активности, волчаночном нефрите, поражении ЦНС, полисерозите, рефрактерном к ГК, применяют циклофосфамид (ЦФ) в дозе 1,0–2,5 мг/кг массы тела в сутки *per os* в течение нескольких месяцев или в виде пульс-терапии в дозе 0,5 (0,75–1,0) г/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в месяц с дальнейшим увеличением промежутка между инфузиями.

### ***Азатиоприн (В)***

В случае индуцированной ЦФ или другими ЦС ремиссии волчаночного нефрита для лечения стероидзависимых и стероидрезистентных больных с менее тяжелыми вариантами СКВ (тромбоцитопенией, выраженным и распространенным кожным синдромом и др.) назначают азатиоприн 1,0–3,0 мг/кг массы тела в сутки под контролем числа лейкоцитов ( $\geq 4,5-5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

### ***Циклоспорин (D)***

Циклоспорин в дозе 2,0–5,0 мг/кг массы тела в сутки *per os* показан при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме, обусловленном мембранозным волчаночным нефритом (V класс), а также при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерном к ГК.

### ***Препараты микофеноловой кислоты (D)***

Микофенолата мофетил в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза в сутки или микофеноловую кислоту в дозе 450 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза в сутки применяют при невозможности проводить лечение ЦФ в связи с развитием побочных эффектов или нежеланием пациента, а также:

- для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии волчаночного нефрита;
- индукции ремиссии в случаях неэффективности ЦФ или других ЦС;
- купирования экстраренальных проявлений СКВ при резистентности к другим цитостатикам.

#### ***Метотрексат (МТ) (А)***

Метотрексат в дозе 7,5–10,0 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю *per os* в течение 6 мес и более используют при нетяжелых «непочечных» вариантах СКВ с резистентным кожным и мышечно-суставным синдромами для более быстрого достижения ремиссии и снижения дозы ГК. Для профилактики дефицита фолиевой кислоты рекомендуется ее постоянный прием во время лечения метотрексатом.

#### ***Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин и хлорохин) (А)***

Гидроксихлорохин в дозе 100–400 мг/сут (до 5,0 мг/кг массы тела в сутки); хлорохин в дозе 125–250 мг/сут (до 4,0 мг/кг массы тела в сутки) назначают в комбинации с ГК для лечения кожно-суставного варианта СКВ при низкой активности, поддержания ремиссии и предупреждения рецидивов при снижении доз ГК или отмене циклоспорина, а также в сочетании с антиагрегантами

для профилактики тромботических осложнений у пациентов с СКВ.

#### ***Иммуноглобулин человеческий нормальный (D)***

Иммуноглобулин человеческий нормальный в дозе 0,2 г/кг массы тела на курсе включают в схему терапии при тяжелом обострении, внепочечной патологии (тромбоцитопения, поражение ЦНС, распространенное поражение кожи и слизистых оболочек, АФС, пневмонит), а также при инфекционных осложнениях – в дозе 0,4–2,0 г/кг

#### ***Биологические агенты (антитела к CD20 В-лимфоцитов – ритуксимаб) (D)***

При СКВ высокой активности с поражением почек, ЦНС, легочным васкулитом, тромбоцитопенией, резистентной к стандартной комбинированной терапии, применяются генно-инженерные биологические препараты: химерные моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам – ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела дважды с интервалом 14 дней.

### ***Препараты, оказывающие влияние на микроциркуляцию***

*Пентоксифиллин (D)* – ингибитор ксантиновой фосфодиэстеразы, назначается внутривенно капельно в дозе 20 мг на год жизни в сутки, введение препарата разделяется на 2 приема. Препарат вводится в течение 12-14 дней, затем необходимо перейти на пероральный прием препарата в той же дозе. Длительность приема препарата должна быть не менее 6-12 месяцев. Показания: системная красная волчанка с проявлениями васкулита, поражением почек, ЦНС.

*Дипиридамол* – влияет на агрегацию тромбоцитов, путем повышения поступления в клетку аденозида, что сопровождается повышением выработки стенкой сосудов эйкозаноидов, включая простаглицлин. Препарат назначается в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема. Длительность приема препарата – не менее 12 мес. Показания:

- системная красная волчанка с проявлениями васкулита, поражением почек, ЦНС.

*Препараты простаглицлинов (D)*– аналоги естественного простаглицлина E1, обладает выраженным сосудорасширяющим (на уровне артериол, прекапиллярных сфинктеров, мышечных артерий), антиагрегантным и ангиопротекторным действием. Улучшают микроциркуляцию и периферическое кровообращение, способствует открытию коллатеральных сосудов; улучшают реологические свойства крови, способствуя повышению эластичности эритроцитов и уменьшая агрегацию тромбоцитов.

Показания:

- катастрофический антифосфолипидный синдром.

Дозировка: препарат (алпростадил) вводят в 2 приема, суточная доза составляет 6 нг/кг/час. Препарат вводится только через инфузомат, со скоростью не менее 50-75 мл/час, не менее 2-х часов. Длительность терапии составляет 14 дней, затем доза препарата снижается до 3 нг/кг/час в течение 3-х дней, после чего проводится отмена препарата. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата необходимо осуществлять под контролем ЭКГ (монитор).

*Актовегин (D)*– является гемодериватом, положительно влияет на транспорт и утилизацию

глюкозы, приводит к стабилизации клеточных мембран при ишемии, обладает антигипоксическим действием. Показания:

- метаболические и сосудистые нарушения головного мозга при СКВ;
- трофические нарушения) при СКВ.

Режим дозирования: препарат вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 10-20 мл/сутки в течение 14-15 суток.

*Низкомолекулярные гепарины (А)*– высокоэффективные антитромботические и слабые противосвертывающие средства прямого действия; компенсируют процессы гиперкоагуляции. Оказывают немедленное, выраженное и пролонгированное антитромботическое действие. Противосвертывающий эффект обусловлен, в первую очередь, связыванием антитромбина плазмы и ингибированием фактора Ха. Обладает высоким отношением анти-Ха-факторной к анти-IIa-факторной активности. Незначительно ингибирует образование тромбина. Возможно, действует также на сосудистую стенку и систему фибринолиза. Низкомолекулярный гепарин мало влияет на первичный гемостаз, адгезию и агрегацию тромбоцитов, является слабым антикоагулянтом - оказывает незначительное влияние на коагуляционные тесты, обладает минимальным геморрагическим эффектом. В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияет на время кровотечения, время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Режим дозирования: 65-85 МЕ на кг массы тела в сутки; вводят строго подкожно: для этого необходимо приподнять (не сдавливая) складку кожи между пупком и гребнем подвздошной кости (передне-латеральные области живота, попеременно в левую и правую), вертикально ввести иглу, провести пробную аспирацию, чтобы убедиться в том, что игла не попала в кровеносный сосуд. Складку кожи не расправляют до конца проведения инъекции. Кроме этого, в исключительных случаях можно проводить инъекции в верхнюю область плеча и в верхнюю область бедра. После инъекции место введения нельзя растирать.

В случае необходимости проводят функциональный анализ анти-Ха активности; забор образцов крови для этого осуществляют через 3-4 ч после п/к инъекции, когда достигается максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови. Уровень анти-Ха в плазме крови должен быть в пределах 0.2 - 0.4 МЕ анти-Ха/мл. Максимальный допустимый уровень 1 - 1.5 МЕ анти-Ха/мл.

Показания:

- катастрофический антифосфолипидный синдром при СКВ.

*Антикоагулянты непрямого действия (А)*. После завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений пациентам назначают антикоагулянты непрямого действия – варфарин. Дозу препарата контролируют по уровню МНО. Рекомендуемый коридор международного нормализованного отношения составляет 2,0-3,0.

Наряду указанной терапией в лечении СКВ по показаниям используют гипотензивные ЛС, диуретики, антибиотики, ЛС для профилактики и лечения остеопороза и другие симптоматические ЛС.

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

### **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ**

**Специализированная, в том числе высокотехнологичная помощь** оказывается в детском ревматологическом отделении медицинской организации, где предусмотрено наличие:

- отделения анестезиологии и реаниматологии или блока (палаты) реанимации и интенсивной терапии;
- иммунологической лаборатории с проточным цитофлюориметром и оборудованием для определения иммунологических маркеров ревматических болезней;
- отделения лучевой диагностики, включая кабинет магнитно-резонансной и компьютерной томографии с программой для исследования суставов;
- эндоскопического отделения.

Помощь оказывает врач-ревматолог, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н).

**Обследование и лечение пациентов проводится в соответствии со стандартом специализированной, в т.ч. высокотехнологичной медицинской помощи больным с системной красной волчанкой в условиях стационара или дневного стационара.**

- Детям с высокой и средней степенью активности болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного стационара.
- Детям с низкой степенью активности и ремиссией болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного и дневного стационара.

**Продолжительность лечения пациента в стационаре – 42 дня**

**Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара – 14 дней**

**Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)**

**Ведение пациента, получающего ритуксимаб в условиях стационара**

- **Условия для лечения ритуксимабом:**
  - осуществляется в специализированном лечебном учреждении, имеющем опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии;

— наличие лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.

• **При назначении ритуксимаба:**

— ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

• **В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:**

— плановое введение ритуксимаба пропустить;

— компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии;

— серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр;

— исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист;

— исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр).

• **В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):**

— ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14–21 дня;

— кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14–21 дня;

— цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки в течение 14 дней.

• **В случае активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:**

— ацикловир 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или

— ганцикловир 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14–21 дня;

— человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgG 0,2–0,5 г/кг/курс.

• **В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:**

— человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг с интервалом 1 мес; если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями.

- **В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее  $1,5 \times 10^9$ /л:**
  - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки 3–5 дней (при необходимости — дольше) подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- **В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):**
  - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
  - цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки внутривенно до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.
- **В случае сепсиса — антибактериальные препараты широкого спектра действия:**
  - цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки + амикацин 15 мг/кг/сутки или нетилмицин 5–7,5 мг/кг/сутки внутривенно.

*При неэффективности:*

  - меропенем 10–20 мг/кг/курс внутривенно;
  - цефоперазон + сульбактам 40–80 мг/кг/сутки внутривенно;
  - человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG, 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.
- **В случае инфекции кожных покровов и подкожножировой клетчатки (целлюлит):**
  - наблюдение хирурга;
  - местная терапия;
  - антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения).
- **В случае инфекции мочевыводящих путей:**
  - бактериологическое исследование мочи;
  - антибактериальные препараты;
  - уросептики.
- **При острой или обострении хронической инфекции:**
  - инфузии ритуксимаба не проводятся;
  - проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

Амбулаторно-поликлиническая помощь оказывается в детском ревматологическом кабинете.

Помощь оказывает врач-ревматолог, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н).

#### **Ведение пациента, получающего иммунодепрессанты**

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в мес.
- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 нед:  
— при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — консультация ревматолога.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед:  
— при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. Возобновить прием препарата после восстановления биохимических показателей.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, антинуклеарного фактора [АНФ], АТ комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, кардиолипину, АТ к  $\beta$ 2-гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт) — 1 раз в 3 мес.
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед.
- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 мес.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

#### **Ведение пациента, получающего ритуксимаб в амбулаторно-поликлинических условиях**

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 14 дней.
- Клинический анализ крови — 1 раз в 14 дней (гемоглобин, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).
- В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ :

- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
  - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим)  $5 \times 10$  мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- В случае фебрильной нейтропении:
    - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5–10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
    - назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия для предотвращения развития нейтропенического сепсиса (цефтриаксон 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно);
    - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом;
    - пропустить плановый прием иммунодепрессантов.
- В случае катаральных явлений, лихорадки:
    - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
    - компьютерная томография легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
    - назначение котримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки, кларитромицина 15 мг/кг/сутки, цефтриаксона 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно;
    - пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
    - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед;
    - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить прием иммунодепрессантов;
    - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
    - пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
    - возобновление приема иммунодепрессантов после восстановления гематологических показателей.

- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес.
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед.
- ЭКГ — 1 раз в 3 мес.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

#### **Ведение всех пациентов с системной красной волчанкой**

- Всем детям оформление статуса «ребенок-инвалид».
- Обучение на дому показано:
  - детям с СКВ, получающим ГИБП.
- Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
- Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.
- Противопоказаны:
  - вакцинация;
  - введение гаммаглобулина;
  - инсоляция (пребывание на солнце);
  - смена климата;
  - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
  - физические и психические травмы;
  - контакты с домашними животными;
  - лечение иммуномодуляторами в случае развития острой респираторной инфекции.

#### **ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ**

1. Оценка показаний к госпитализации пациентов в ревматологическое отделение Федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов с СКВ для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в Федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на СКВ.
4. Консультация нетранспортабельных больных с СКВ для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Пациентам с СКВ при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса об инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

6. Пациентам с СКВ при неэффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса о переключении на другой генно-инженерный биологический препарат.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов у пациентов с СКВ.
8. Консультация больных СКВ, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

**Первичная профилактика** не разработана, поскольку этиология СКВ окончательно не установлена.

Вторичная профилактика включает комплекс мероприятий, направленных на предотвращение рецидивов заболевания:

- диспансерное наблюдение;
- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция;
- обеспечение охранительного режима (ограничение психо-эмоциональных 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 применения УФО (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- индивидуальный подход к вакцинации (вакцинация детей может проводиться только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении по индивидуальному графику); введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

## **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

Течение болезни обычно волнообразное, с чередованием периодов обострений и ремиссий. В целом СКВ у детей отличается более острым началом и течением, более ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых.

При раннем установлении диагноза и длительном лечении 5-летняя выживаемость больных СКВ составляет 95–100%, 10-летняя – более 80%.

Прогностически неблагоприятные факторы: мужской пол; начало заболевания в возрасте до 20 лет; нефрит в дебюте заболевания; диффузный пролиферативный нефрит (IV класс);

атрофия канальцев в биоптатах; снижение клиренса креатинина; выявление фибриноидного некроза; интерстициальный фиброз; артериальная гипертензия; высокие титры АТ к ДНК и низкая концентрация С3; наличие волчаночного антикоагулянта, криоглобулинемии; присоединение инфекции; поражение ЦНС; значительное повышение индекса SLICC/ACR Damage Index с 1-го по 3-й годы болезни; тромбоз.

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bartels C.M. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). <http://www.medscape.com>. 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/332244-overview> (доступ 12 May 2013).
2. Bertias G., Ioannidis J.P.A., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 195–205.
3. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:363–9.
4. Gladman D.D., Urowitz M.B., Goldsmith C.H. et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:809–13.
5. Gladman D.D., Ibanez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29: 288–91.
6. Gokce M., Bilginer Y., Besbas N. et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus*. 2012; 21: 878–84.
7. Gurevitz S.L., Snyder J.A., Wessel E.K. et al. Systemic lupus erythematosus: a review of the disease and treatment options. *Consult Pharm*. 2013; 28: 110–21.
8. Gutierrez-Suarez R., Ruperto N., Gastaldi R. et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2989–96.
9. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 797–808.
10. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1725.
11. Isenberg D.A., Rahman A., Allen E. et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 902–6.
12. Klein-Gitelman M.S. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. <http://www.medscape.com>. 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/1008066-overview> (доступ 12 May 2013).
13. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 222–33.
14. Mosca M., Bencivelli W., Vitali C. et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000; 9: 445–50.
15. Rovin B.H., Furie R., Latinis K. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 1215–26.

16. Ruiz-Irastorza G., Hunt B.J., Khamashta M.A. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 1487–95.
17. Trachana M., Koutsonikoli A., Farmaki E. et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythemato sus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 809–13.
18. Vitali C., Bencivelli W., Isenberg D.A. et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1992; 10: 541–7.
19. Wallace D.J. Quality guidelines for systemic lupus erythematosus: slow but steady progress. *J Rheumatol.* 2013; 40: 542–3.
20. Wallace D.J., Hahn B.H., Elsevier. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. *Philadelphia, Elsevier. Saunders.* 2013.