

Системная красная волчанка с ювенильным дебютом: особенности клинической картины и современные подходы к диагностике

Каледа М.И., Никишина И.П.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Мария Игоревна Каледа;
kaleda-mi@yandex.ru

Contact:
Maria Kaleda;
kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 12.09.17



Каледа М.И. – старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Никишина И.П. – заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции

1. Эпидемиология системной красной волчанки (СКВ) в детском и подростковом возрасте.
2. Наиболее значимые для диагностики особенности клинической картины
- и лабораторных показателей при СКВ с ювенильным дебютом.
3. Критерии, применяемые для диагностики.
4. Прогноз.

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, unpredictable течением, риском развития жизнеугрожающих состояний, которое в 10–20% случаев дебютирует в детском и подростковом возрасте. Начало СКВ до наступления совершеннолетия влияет на клинические проявления, особенности течения и прогноз. На основе анализа данных литературы в статье анализируются особенности дебюта и клинической картины СКВ у детей и подростков, обсуждаются аспекты верификации диагноза с учетом необходимости раннего назначения эффективной персонализированной терапии и улучшения прогноза.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным дебютом; диагностические критерии системной красной волчанки у детей; детско-юношеский возраст.

Для ссылки: Каледа М.И., Никишина И.П. Системная красная волчанка с ювенильным дебютом: особенности клинической картины и современные подходы к диагностике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):526–535.

JUVENILE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CLINICAL FEATURES AND CURRENT DIAGNOSTIC APPROACHES Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with various organs and systems involved in the pathological process, with an unpredictable course, a risk for life-threatening conditions, and an onset from childhood through adolescence in 10–20% of cases. The onset of SLE prior to adult age affects its clinical manifestations, course, and prognosis. Based on the data available in the literature, the paper analyzes the features of the onset and clinical presentations of SLE in children and adolescents and discusses the aspects of verifying its diagnosis, by taking into account the need to use early effective personalized therapy and to improve prognosis.

Key words: juvenile-onset systemic lupus erythematosus; diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus in children; childhood and young age.

For reference: Kaleda M.I., Nikishina I.P. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features and current diagnostic approaches. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):526–535 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-526-535>

Системная красная волчанка (СКВ; *лат.* — *lupus erythematosus*, *англ.* — *systemic lupus erythematosus*) — тяжелое, потенциально смертельное хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1, 2]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) заболевание рассматривается в рубрике М.32.

Примерно у 10–20% всех больных с СКВ первые симптомы заболевания развиваются до наступления совершеннолетия [3]. Распространенность СКВ в детском возрасте, по данным исследования L. Hiraki и соавт. [4], составляет в среднем 9,73 случая на 100 тыс. детского населения [4], варьируя, по данным других авторов, в диапазоне от 4 до 250 случаев на 100 тыс. [5, 6], ежегодная заболеваемость — 2,2 случая на 100 тыс. детей, распространенность люпус-нефрита — 3,64 на 100 тыс. Заболевание неравномерно распространено в различных этнических группах: в структуре заболевших, по данным исследования L. Hiraki и соавт. [4], 39,6% составляют афроамериканцы, 25,4% — испанцы, 20,6% — представители белой расы, 7% — представители азиатских народов. У представителей белой расы СКВ с ювенильным дебютом встречается в 10–15 раз реже, чем ювенильный идиопатический артрит и сахарный диабет 1-го типа, тогда как у представителей азиатских народов она фиксируется приблизительно с одинаковой частотой с ювенильным идиопатическим артритом [5]. До 10-летнего возраста соотношение девочек и мальчиков среди заболевших составляет примерно 4:3, однако с наступлением периода полового созревания существенно преобладают девочки — соотношение 4:1 [2, 4, 7]. По данным большинства исследователей, средний возраст развития заболевания — 11–12 лет, частота СКВ в зависимости от возраста колеблется от 0,48 на 100 тыс. у детей от 3 до 6 лет до 18,92 на 100 тыс. к 15–18 годам [2, 4]. Согласно данным последних исследований, при ювенильном дебюте больше семейная агрегация и выше частота рецидивов [8]. Пациенты, заболевшие до наступления пубертатного возраста, чаще имеют семейный анамнез, отягощенный по аутоиммунной патологии, что позволяет предположить связь особенностей клинической картины заболевания в этом возрасте с частичной незрелостью иммунной системы и более сильной генетической предрасположенностью к развитию СКВ [9].

Клинические проявления СКВ могут колебаться от незначительных до тяжелых, иметь волнообразное или непрерывно рецидивирующее течение. С учетом особенностей картины заболевания, широкого спектра клиниче-

ских проявлений [7] в детско-подростковом возрасте, на сегодняшний день остается актуальной проблема ранней диагностики СКВ.

В настоящем обзоре мы не ставим целью описать все возможные проявления СКВ и остановимся на наиболее частых и важных для диагностики особенностях клинической картины заболевания при ювенильном дебюте.

К числу первых симптомов СКВ нередко относятся общеконституциональные нарушения, включающие лихорадку и общее недомогание (37–100% пациентов), потерю массы тела (21–32%), лимфаденопатию (13–45%) [10, 11]. От 60 до 90% пациентов с ювенильным дебютом СКВ имеют поражение кожных покровов и слизистых оболочек [7, 12, 13]. «Визитной карточкой» СКВ со времен описания Rogerius является эритематозная, слегка приподнимающаяся над уровнем кожи незудящая сыпь, распространяющаяся на область переносицы и скул и напоминающая по форме крылья бабочки, которая возникает у 60–85% детей (рис. 1) [4, 10], может захватывать области подбородка и ушных раковин, но не распространяется на носогубные складки и не приводит к рубцеванию. Более чем у трети больных подобная сыпь фоточувствительная и в случае обострения болезни является предвестником системных проявлений. Кроме типичной эритемы на лице, при ювенильном дебюте, в отличие от взрослых пациентов, могут наблюдаться разнообразные кожные проявления заболевания [14, 15]. Для детей и подростков более характерно острое поражение кожи. Хроническое, дискоидное поражение (см. рис. 1, б) составляет не более 10%, по данным большого проспективного исследования, проведенного L. Hiraki и соавт. [10], но, в отличие от взрослых, очень часто сопровождается системными проявлениями. Риск прогрессирования при наличии дискоидной волчанки значительно выше у детей, чем у взрослых (23,5–26% против 5–10%) [15]. В детском возрасте чаще фиксируются изменения, специфичные для СКВ, тогда как у взрослых выше частота неспецифического поражения (феномен Рейно — 45% у взрослых и 12% у детей, livedo reticularis — 35 и 12% соответственно) [15].

Кроме поражения собственно кожи нередко отмечается вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки полости рта (см. рис. 1, в и г) и носа, которое может варьировать от гиперемии с небольшой отечностью до безболезненных язв твердого неба, мелких язв носовой перегородки и, редко, до перфорации носовой перегородки. Из-за местоположения и безболезненности этих поражений при малейшем подозрении на СКВ обязателен осмотр этих областей, который может существенно повлиять на верификацию диагноза.



Рис. 1. Поражение кожи и слизистых оболочек при СКВ у детей. а — типичная эритема в виде бабочки, хейлит; б — локализованная дискоидная сыпь; в — энантема; г — стоматит (собственные наблюдения)

Следует подчеркнуть, что в клинической практике при диагностике СКВ важно совместное обсуждение пациентов со специалистами-дерматологами, так как не всегда интерпретация кожных изменений является однозначной, несмотря на сходство внешних проявлений (рис. 2, а, б). В ряде случаев сыпь имеет настолько неспецифический характер, что ее природа может быть окончательно установлена лишь благодаря результатам морфологического исследования. Вместе с тем при высокоактивном васкулите следует учитывать возможные риски развития очага некроза в месте взятия гистологического материала, поэтому следует избегать биопсии кожи лица, а принятие решения о проведении биопсии должно быть максимально взвешенным.

По данным литературы, СКВ у детей и подростков является более агрессивным заболеванием, чем у взрослых: чаще встречаются поражение почек, нейропсихические проявления и гемолитическая анемия [16]. Частота нефрита на 1-м году заболевания при ювенильном дебюте составляет от 20 до 80%, в дальнейшем — 48–100% [3, 4, 14, 16]. Более чем у 90% пациентов детского возраста, имеющих поражение почек в рамках СКВ, в течение первых 2 лет после постановки диагноза развивается нефрит [10]. Нефрит не только чаще выявляется в этой возрастной категории, но и служит основным фактором, определяющим прогноз и смертность. Возможен моноорганный вариант дебюта в виде волчаночного нефрита, что наиболее актуально для подростков [17, 18]. Самым распространенным начальным проявлением нефрита служит микрогематурия (79%) с последующим присоединением протеинурии и нефротического синдрома (55%). Согласно классификации волчаночного нефрита, предложенной Международной ассоциацией нефрологов и нефропатологов, выделяют 6 классов волчаночного нефрита [19]. При длительном течении заболевания, как это было установлено в исследовании, проведенном V. Elliot и соавт. [20], возможен переход поражения из одного класса в другой в зависимости от частоты обострений, что приводит к развитию смешанного характера поражений, таких как, например, сочетание пролиферативного и мембранозного классов волчаночного нефрита. Снижение скорости клубочковой фильтрации и артериальная гипертензия выявляются примерно у половины пациентов с ювенильным дебютом СКВ (50 и 40% соответственно), однако острая почечная недостаточность как проявление нефрита наблюдается у детей и подростков достаточно редко (1,4%) [21]. С учетом современных возможностей терапии СКВ частота развития терминальной почечной недостаточности в последние десятилетия существенно снизилась, сохраняясь, тем не менее, на уровне 10–20% в течение первых 10 лет заболевания [22]. Следует учитывать, что в случае выполнения успешной трансплантации почки подобным пациентам может развиваться рецидив нефрита при обострении СКВ [23]. Кроме возможности развития нефрита, практикующему педиатру-ревматологу не стоит забывать, что изолированная лейкоцитурия может быть проявлением не только основного заболевания, но и присоединившейся урогенной инфекции. Следует учитывать также риск ятрогенного поражения почек на фоне проводимой терапии (например, геморрагический цистит при применении циклофосфана).

В последнее время значительно внимание уделяется нейропсихическим проявлениям СКВ. В рамках проявлений «нейролюпуса» описано 19 различных синдромов

с поражением центральной и периферической нервной системы [24]. У детей возможно развитие всех видов поражения нервной системы в рамках СКВ, которые выявляются у взрослых пациентов: головная боль (10–75%), когнитивные нарушения (12–55%), психозы (8–18%), депрессии (5–9%), двигательные нарушения (до 4%), судорожный синдром (5%), демиелинизирующие поражения (2–5%), миелопатия (1–2%), периферические невриты (3–5%) [7]. Частота поражения ЦНС на разных этапах заболевания варьирует от 20 до 95%. Согласно исследованию, проведенному S. Benseleg и E. Silverman [25], 40% детей с СКВ имеют поражение ЦНС в дебюте, до 70% — в течение первого года заболевания. Большинству пациентов свойственно наличие более чем одного проявления поражения ЦНС, при этом ряд авторов отмечают большую частоту нейропсихических проявлений заболевания у детей младшего возраста [26]. Ни одно из проявлений «нейролюпуса» не является высокоспецифичным. Так, например, депрессии за счет основного заболевания развиваются менее чем у 10–20% детей и подростков с нейролюпусом, при этом высока вероятность присоединения депрессии, имеющей вторичный характер на фоне тяжело протекающего основного заболевания [27]. Когнитивные нарушения, возникающие более чем у трети детей и подростков при СКВ, достаточно часто имеют ятрогенный генез и для грамотной интерпретации своего происхождения и коррекции требуют психологического динамического тестирования [28]. Когнитивные нарушения и спутанность сознания часто сопровождают психозы в рамках нейролюпуса. Для «волчаночных» психозов, в отличие от эндогенных, характерно сохранение элементов критики к своему состоянию, при этом нередко преобладают яркие зрительные и слуховые галлюцинации [25]. Нейропсихические нарушения у больных СКВ часто требуют дифференциации с развитием «стероидного» психоза на фоне высокодозовой глюкокортикоидной терапии. С целью определения взаимосвязи между симптомами поражения нервной системы и СКВ в 2015 г. был разработан и утвержден алгоритм, основанный на вероятностном балле, продемонстрировавший хорошую специфичность [29]. Следует отметить, что, согласно данным нейропсихологических исследований, у детей и подростков с СКВ уменьшены объемы серого вещества головного мозга, ответственные за социальные связи, язык и эмоциональную сферу

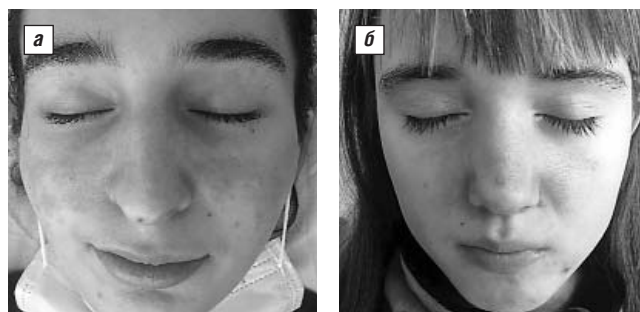


Рис. 2. Внешние проявления СКВ. а — пациентка 15 лет, по месту жительства диагностирован ювенильный хронический артрит, В27-ассоциированный полиартрит, диагноз СКВ верифицирован на 6-м году от дебюта заболевания; б — пациентка 14 лет, направляющий диагноз — СКВ, по результатам обследования установлен диагноз: красный атрофический фолликулит лица (собственные наблюдения)

[30], с чем отчасти могут быть связаны неадекватный комплаенс и сложности в социальной адаптации пациентов с ювенильным дебютом СКВ. Наличие психоневрологических проявлений СКВ нередко является определяющим при выборе терапии и требует тесного сотрудничества ревматологов, психиатров и неврологов, а острое появление психиатрической или неврологической симптоматики у пациента с СКВ диктует необходимость неотложных диагностических и лечебных мероприятий.

Вовлечение опорно-двигательного аппарата при СКВ у детей выявляется довольно часто, составляя от 60 до 80% [7], и может быть представлено поражением как суставов, так и мышечной системы. Нередко суставной синдром может быть ведущим проявлением заболевания на протяжении длительного времени; такие пациенты могут наблюдаться ревматологом с диагнозом ювенильного артрита, и достоверный симптомокомплекс СКВ возникает у них спустя месяцы и даже годы после дебюта. Типично развитие полиартрита с симметричным поражением мелких суставов кистей, локтевых, коленных, голеностопных

суставов (рис. 3, а), который, как правило, является неэрозивным и недеформирующим. Кроме артритов, нередко наблюдается развитие вторичных синовитов при множественных инфарктах костного мозга (как правило, в бедренных и большеберцовых костях), обусловленных как активностью самого заболевания, так и высокодозовой глюкокортикоидной терапией (см. рис. 3, б). При поверхностном расположении очага инфаркта характерно развитие остеонекрозов (см. рис. 3, в). Остеопоротическая спондилопатия с компрессией тел позвонков и вторичным радикулярным синдромом также может иметь сочетанный генез (см. рис. 3, г).

Многочисленные данные литературы [7, 8, 9, 16] свидетельствуют о том, что от 5–10 до 31% детей и подростков имеют поражение скелетной мускулатуры за счет миозита и/или дистальную полинейропатию за счет активности СКВ, хотя следует учитывать и возможность развития миопатического синдрома вследствие стероидной миопатии, возникающей на достаточно ранних сроках терапии ГК.

Согласно данным, полученным L.T. Hiraki и соавт. [31], серозит, а именно — перикардит и/или плеврит, встречается у 30% пациентов с ювенильной СКВ [31] и может протекать как в сочетании с лихорадкой, так и без нее. Серозит — одно из немногих проявлений СКВ, связанных со значительно повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [32]. При подозрении на перикардит требуется тщательный мониторинг состояния пациентов в связи с риском развития тампонады сердца в случае значительного выпота (рис. 4). Другие, более редкие сердечно-легочные проявления СКВ, включающие миокардит, неинфекционный эндокардит Либмана—Сакса, интерстициальный пневмонит, легочное кровоизлияние и легочную гипертензию, также относятся к числу жизнеугрожающих состояний и требуют быстрого и агрессивного лечения [33]. Развитие асептического перитонита описано менее чем у 10% пациентов детского возраста с СКВ.

Гематологические нарушения при ювенильной СКВ выявляются у 50–60% больных в дебюте заболевания [2, 3, 7, 8], на протяжении болезни их частота составляет от 35 до 100% [2, 7, 16]. Умеренная лейкопения (количество лейкоцитов $3,0\text{--}4,0 \cdot 10^9/\text{л}$) служит наиболее распространенным гематологическим проявлением заболевания и обычно обусловлена лимфопенией ($<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) или, значительно реже, нейтропенией. Стойкая лимфопения может быть признаком активного заболевания, нейтропения чаще возникает в результате лечения (например, во время лечения циклофосфамидом). Анемия может иметь различное происхождение: анемия хронического заболевания, которая является нормоцитарной и нормохромной, железодефицитная анемия или Кумбс-позитивная гемолитическая анемия. Риск развития гемолитической анемии в дебюте СКВ у детей выше, чем у взрослых (14 и 3% соответственно) [16]. Она чаще, чем у взрослых, сочетается с фебрильной лихорадкой, большой потерей массы тела и гепатоспленомегалией. Гемолитическая анемия сопровождается широким спектром геморрагических проявлений, включая менометроррагию, ко-

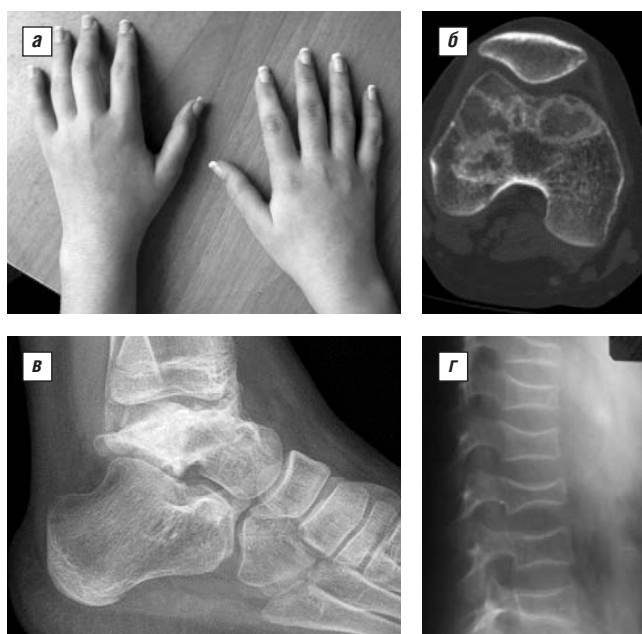


Рис. 3. Поражение опорно-двигательного аппарата при СКВ. а — симметричный полиартрит суставов кистей; б — множественные инфаркты костного мозга; в — остеонекроз блока таранной кости; г — остеопоротическая спондилопатия с компрессией тел позвонков (собственные наблюдения)

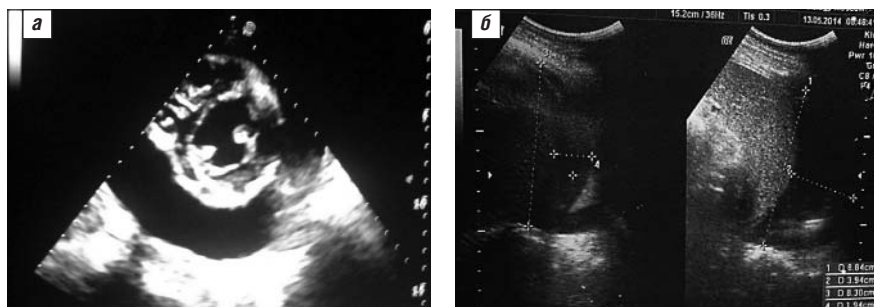


Рис. 4. Серозит при СКВ. а — перикардит с угрозой тампонады; б — плеврит (собственные наблюдения)

торая нередко выступает на первый план в клинической картине и может служить причиной длительного безуспешного лечения у гинекологов-эндокринологов. Тромбоцитопения, наблюдаемая у пациентов с ювенильной СКВ, охватывает спектр от умеренной ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$) до тяжелой ($<10 \cdot 10^9/\text{л}$). С учетом возможности дебюта СКВ с тромбоцитопенией необходимо обследование пациентов с первичным диагнозом «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» на наличие маркеров аутоиммунитета, по крайней мере, антинуклеарного фактора.

К числу жизнеугрожающих осложнений СКВ, встречающихся у детей и подростков, относится вторичный синдром активации макрофагов (САМ), частота которого, по данным разных авторов, варьирует от 0,9 до 4,6% случаев [34, 35]. Диагноз САМ у пациентов с СКВ сложнее верифицировать, чем, например, при системном варианте ювенильного артрита, поскольку он может имитировать клинические признаки основного заболевания или его инфекционные осложнения, при этом САМ нередко развивается в дебюте заболевания, либо к его развитию приводит неадекватный объем, запаздывание терапии. Критерии САМ при СКВ были опубликованы группой экспертов в 2009 г. (табл. 1), для постановки диагноза необходимо присутствие хотя бы одного клинического и не менее двух лабораторных критериев [36]. Выполнение патогистологического исследования костного мозга показано только в сомнительных случаях.

Чаше других проявлений при САМ на фоне СКВ встречается сочетание тромбоцитопении, гиперферритинемии и лимфаденопатии, у пациентов детского возраста нередко отмечается поражение ЦНС, тогда как у взрослого контингента больных описана повышенная частота поражения сердца. Хотя в большинстве случаев при своевременной диагностике САМ достаточно назначения высоких доз глюкокортикоидов, тем не менее смертность составляет около 11% [36]. С учетом весомой роли гиперферритинемии при диагностике САМ, представляется необходимым подробнее остановиться на этом показателе. По данным литературы, около 23% пациентов с СКВ имеют гиперферритинемию, при этом сывороточный уровень ферритина в более активной стадии СКВ превышает таковой среди пациентов с СКВ в менее активной фазе заболевания и у больных ревматоидным артритом [37]. Гиперферритинемия при СКВ ассоциирована с серозитом, а также с тромбоцитопенией, высоким уровнем волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител и, таким образом, может служить одним из первых признаков вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) при СКВ [38, 39]. Индексы активности СКВ значительно выше у пациентов с гиперферритинемией [39, 40]. Наиболее высокие значения ферритина характерны для СКВ с катастрофическим АФС либо для вторичного САМ на фоне СКВ [40]. При анализе результатов клинико-лабораторного обследования можно выявить наиболее существенные различия при этих двух состояниях: при СКВ с катастрофическим АФС характерно нарастание СОЭ, тогда как при вторичном САМ, наоборот, отмечаются резкое снижение этого показателя и нарастание СРБ [41]. Гипофибриногенемия, не свойственная в целом СКВ, при САМ наблюдается в 78–89% случаев. К числу других признаков развивающегося САМ следует отнести быстрое нарастание гепатоспленомегалии, повышение уровней ферментов печени и значимый рост уровня триглицери-

дов [41]. В целом можно констатировать, что единый механизм формирования гиперферритинемии при СКВ может приводить к развитию разнообразных по выраженности и локализации осложнений этого заболевания, но равнозначно требующих своевременной диагностики и интенсификации терапии.

На примере развития САМ при СКВ отчетливо прослеживается многоплановость этого заболевания, которое не случайно относят к категории «великих имитаторов» — патологии с широким спектром неспецифических симптомов, что существенно осложняет диагностику и сроки верификации диагноза.

На этапе установления диагноза дифференциально-диагностический поиск проводится с широким кругом заболеваний:

- инфекционные заболевания;
- онкологические и онкогематологические заболевания;
- гематологические заболевания (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, наследственные тромбофилии);
- другие ревматические заболевания (системные васкулиты, первичный АФС, системный вариант ювенильного артрита, ювенильный дерматомиозит);
- лекарственная волчанка/поствакцинальный аутоиммунный синдром;
- болезни почек;
- воспалительные заболевания кишечника.

Для верификации диагноза СКВ как у взрослых, так и у детей на сегодняшний день используются классификационные критерии, исходно разработанные для исследовательских целей. Впервые для СКВ подобные критерии опубликованы Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) в 1982 г., в дальнейшем они были модифицированы в 1997 г. и нашли наиболее широкое применение как в клинических исследованиях, так и в реальной практике, в том числе педиатрической (табл. 2) [2].

Исследование М.В. Ferraz и соавт. показало, что критерии ACR 1997 г. имеют более чем 95% чувствительность и специфичность для СКВ с ювенильным дебютом [42].

Таблица 1 Критерии САМ при СКВ (2009)

Клинические критерии
Лихорадка ($>38^\circ\text{C}$)
Гепатомегалия (≥ 3 см от реберного края)
Спленомегалия (≥ 3 см от реберного края)
Геморрагические проявления (пурпура, повышенная кровоточивость, экхимозы)
Поражение ЦНС (возбудимость, дезориентация, сонливость, головная боль, судороги, кома)
Лабораторные критерии
Цитопения двух- или трехростковая (лейкоциты $<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин <90 г/л или тромбоциты $<150,0 \cdot 10^9/\text{л}$)
Повышение АСТ (>40 ед/л)
Повышение ЛДГ (>567 ед/л)
Гипофибриногенемия ($<1,5$ г/л)
Гипертриглицеридемия (>178 мг/дл)
Гиперферритинемия (>500 мкг/л)
Данные патогистологического исследования
Наличие гемофагоцитоза в пунктате костного мозга

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Так же как для установления диагноза СКВ во взрослом возрасте, в педиатрической ревматологии необходимо как минимум 4 из 11 предложенных критериев, однако строгое следование количественному соответствию критериям ACR приводит к «выпадению» больных с ранней или нетипичной формой болезни, и напротив, их переоценка может приводить к гипердиагностике СКВ. Проявления СКВ гораздо разнообразнее, и часто тяжесть заболевания, а соответственно, и выбор терапевтической тактики определяются проявлениями, не вошедшими в критерии, что особенно актуально для детского возраста [43]. В ряде случаев волнообразность течения СКВ требует наблюдения для подтверждения достоверного диагноза. Согласно исследованию, проведенному S.M. Benseler и E.D. Silverman [44], сроки верификации диагноза могут составлять от 1 мес до 3,3 года, медиана — 4 мес. По данным детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у 1/3 пациентов диагноз верифицирован через 6 мес и более после дебюта, максимальный срок от дебюта до момента установления диагноза составил 6 лет. На сроки верификации диагноза влияет и возможность моноорганного дебюта СКВ, который, по данным российских исследователей, наблюдается более чем в 20% случаев [17, 18]. Такие пациенты в течение длительного времени могут наблюдаться у гематологов, нефрологов, неврологов и других специалистов в зависимости от поражения тех или иных органов и систем.

На этапе установления диагноза недостаточно изученной, но прогностически значимой остается проблема «неполной волчанки» («pre-SLE», «preclinical lupus», «incomplete lupus erythematosus», «latent lupus», «lupus-like», «probable lupus», «undifferentiated connective tissue disease»), которая может обсуждаться у пациентов как взрослого, так и детского возраста с диагностическими значениями аутоантител и клиническими признаками, характерными для СКВ, но недостаточными для постановки диагноза (менее четырех), а также у лиц с повышенным генетическим риском развития СКВ, но без каких-либо критериев для верификации диагноза [45]. В исследовании G.S. Alarcon и соавт. [46] продемонстрировано, что от 15 до 80% пациентов с «неполной волчанкой» в дальнейшем имеют достоверный диагноз, нередко эта стадия СКВ развивается до перехода во взрослое состояние. По данным Европейского

мультицентрового исследования, из 122 пациентов с «неполной волчанкой» в течение 3 лет достоверным диагнозом стал у 20,5% [47]. Наиболее частыми проявлениями при «неполной волчанке» служат артриты, фотосенсибилизация, сыпь на скулах, конституциональные изменения, феномен Рейно, лейкопения, позитивный антинуклеарный фактор (АНФ); такие пациенты нуждаются в тщательном клинико-лабораторном мониторинге, исключении возможных провоцирующих факторов в виде инсоляции, стрессовых ситуаций, вакцинации и, при высоких титрах АНФ, в назначении аминохинолиновых препаратов [48]. При развитии достоверной СКВ в последующем такие пациенты имеют более тяжелые необратимые повреждения органов и систем [49].

В клинической практике по-прежнему актуальной остается проблема гипердиагностики СКВ, обусловленная недостаточными знаниями о специфических клинических проявлениях заболевания, зачастую «механическим» подходом к набору симптомов, часто разрозненных по времени, — гиперемия кожи лица, полиартралгии, субфебрилитет, потеря массы тела, кардиалгии, лейкопения, лейкоцитурия, «белок в моче», АНФ в низких титрах.

Существенным недостатком критериев ACR является отсутствие требований к определенному набору параметров; например, все четыре критерия могут быть только клиническими, а иммунологические — отсутствовать. С учетом этого, в 2012 г. группой экспертов Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) были предложены новые критерии диагностики СКВ (табл. 3), которые требуют обязательного наличия не менее четырех критериев, в числе которых обязательно должны быть хотя бы один иммунологический и хотя бы один клинический, что делает диагностику СКВ более точной и патогенетически обоснованной [50]. В новых критериях расширен перечень диагностически значимых клинических и иммунологических проявлений заболевания. Критерии SLICC на сегодняшний день вошли в педиатрическую практику, считаются более чувствительными, что способствует уменьшению числа диагностических ошибок, особенно на ранних этапах заболевания [51, 52].

При диагностике СКВ как во взрослой, так и в педиатрической практике основой является определение спектра антиядерных антител: АНФ, антител к нативной ДНК (анти-ДНК), рибонуклеопротеиду (РНП), антигену Смита (анти-Sm) и некоторых других. Следует помнить, что СКВ без иммунологических маркеров не существует, хотя в литературе прошлых лет (исследования 70–80-х годов XX столетия) можно встретить описания случаев АНФ-негативной СКВ [53–55]. Применение стандартизированных клеток Нер-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) в качестве субстрата для определения АНФ привело к хорошей стандартизации тестов, с заметным повышением чувствительности [56]. В целом, по данным литературы, нет никакой разницы между уровнями АНФ у детей и взрослых [16]. В исследовании, опубликованном В.С. Perilloux и соавт. [57], АНФ присутствует в сыворотке крови у 95–98% детей с СКВ. Выявление только АНФ в значениях выше референсных для данной лаборатории не является достаточным для диагностики или для мониторинга СКВ. АНФ имеет низкую специфичность в отношении этого заболевания, так как может быть положительным и в других условиях, включая инфекции, применение лекарственных препаратов, дру-

Таблица 2 Классификационные критерии СКВ ACR (1997)

1. Эритематозные высыпания
2. Дискоидная волчанка
3. Фотосенсибилизация
4. Язвы ротовой полости
5. Артриты
6. Серозит (перикардит, плеврит)
7. Поражение почек
8. Поражение ЦНС (судороги/психозы)
9. Гематологические нарушения:
• гемолитическая анемия с ретикулоцитозом,
• лейкопения $<4,0 \cdot 10^9$ /л (зарегистрированная 2 раза и более)
• тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9$ /л (при отсутствии приема лекарственных препаратов)
10. Иммунологические нарушения (анти-ДНК, анти-Sm, аФЛ, ложноположительная RW, BA)
11. Антиядерные антитела

гие аутоиммунные заболевания, или даже в популяции здоровых людей [58, 59]. Исследование J.M. Esdaile и соавт. [59] показало, что у 27% детей с положительным АНФ СКВ не развивалась на протяжении 7-летнего периода наблюдения. Следовательно, положительный АНФ, особенно в низких титрах, при отсутствии других клинических проявлений не является достаточным для диагностики СКВ.

Антитела к нативной ДНК (анти-ДНК) весьма специфичны для СКВ и выявляются примерно у 61–93% детей с активным заболеванием, ассоциируются с большей частотой люпус-нефрита [16, 60]. Дети, как правило, имеют анти-ДНК чаще, чем взрослые [16]. Соотношение между уровнем анти-ДНК в сыворотке крови и активности заболевания является спорным [58]. Однако большинство исследований показали связь между активным нефритом и уровнем этих антител в сыворотке [16]. Растущие титры могут быть предиктором обострения заболевания и свидетельствуют о необходимости более пристального наблюдения за ребенком [59]. Антиген Смита (анти-Sm) также весьма специфичен для СКВ, но обнаруживается только примерно у 50% пациентов [3]. Определение уровня сывороточного компонента входит в критерии SLICC 2012 г., полезно для оценки активности заболевания и может также служить дополнительным аргументом в пользу выбора более интенсивной схемы терапии, особенно для детей с люпус-нефритом, 90% которых имеют низкое содержание компонента. При эффективном лечении уровень компонента поднимается [60]. Согласно данным литературы, у больных СКВ с полным дефицитом C4 преобладают кожные проявления и невысокая активность нефрита, среди других иммунологических проявлений отмечается, как правило, наличие положительных анти-Ro-антител, низкие и даже нормальные значения анти-ДНК [61]. Вместе с тем следует помнить о возможности врожденного дефицита компонентов системы компонента у пациентов детского возраста. В этом случае при отчетливой положительной динамике на фоне терапии уровень компонента может оставаться низким. Таким образом, уровень сывороточного компонента не всегда может быть полезным для мониторинга активности СКВ у детей.

С учетом появления новых диагностических и терапевтических возможностей прогноз при СКВ с ювенильным дебютом значительно улучшился в последнее десятилетие, 10-летняя выживаемость составляет >90%, что сопоставимо с таковой у взрослых [2, 4, 62]. Среди основных причин смерти можно выделить поражение почек, высокую активность СКВ с быстрым формированием полиорганной недостаточности, тромбозы и инфекции [63]. Большой частотой тяжелых инфекций, уменьшающихся с возрастом начала заболевания, можно частично объяснить худшую выживаемость, наблюдаемую при развитии СКВ в предпубертатном периоде [63].

Обобщая все вышеизложенное, следует подчеркнуть, что СКВ — это хроническое аутоиммунное заболевание, которое сложно диагностировать из-за мультиорганного поражения и гетерогенности клинических проявлений. О необходимости включить СКВ в круг дифференцируемых состояний следует помнить при обследовании детей, особенно девочек-подростков, с неспецифическими конституциональными нарушениями (усталость, лихорадка, миалгии, артралгии), при сочетании конституциональных

нарушений с лейкопенией, особенно лимфопенией, при тромбоцитопении с незначительными конституциональными особенностями и положительным АНФ, в случаях безуспешного лечения предполагаемой «инфекции», при сочетании артралгий, неспецифической сыпи, лихорадки, потери массы тела с мочевым синдромом, при наличии любого, не объяснимого другими причинами мультиорганного поражения.

От сроков верификации диагноза зависит прогноз, так как более агрессивное течение СКВ у детей и подростков как в самом дебюте, так и с течением времени приводит к большей частоте органических повреждений и смертности, чем при СКВ взрослых. Кроме того, необходимо помнить, что дети с СКВ сталкиваются с «детской проблемой» непредсказуемой, рецидивирующей болезни в пубертатный период, который и без того является сложным вре-

Таблица 3 Классификационные критерии СКВ SLICC (2012)

Клинические критерии	
1. Острое, активное поражение кожи	Сыпь на скулах Буллезные высыпания Токсический эпидермальный некроз Макулопапулезная сыпь Фотосенсибилизация Подострая кожная волчанка
2. Хроническая кожная волчанка	Классическая дискоидная сыпь Гипертрофические поражения кожи Панникулит Поражение слизистой оболочки Отечные эритематозные бляшки на туловище Капиллярит Дискоидная красная волчанка
3. Язвы слизистой оболочки	Ротовой полости Носовой полости
4. Нерубцовая алопеция	
5. Артрит	
6. Серозит	Плеврит (плевральный выпот или шум трения плевры) Перикардит (перикардальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита)
7. Поражение почек	Протеинурия >0,5 г/сут Эритроцитурия/цилиндрурия >5
8. Нейропсихические поражения	Эпилептический приступ Психоз Моно/полиневрит Миелит Патология черепных нервов Острое нарушение сознания
9. Гемолитическая анемия	
10. Лейкопения	
Лимфопения	
11. Тромбоцитопения	
Иммунологические критерии	
1. Антиядерные антитела выше уровня диапазона референс-лаборатории	
2. Анти-ДНК выше уровня диапазона референс-лаборатории	
3. Наличие антител к ядерному антигену Смита (анти-Sm)	
4. Положительные антифосфолипидные антитела	
5. Низкий уровень компонентов комплемента (C3, C4, CP50)	
6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	

менем жизни, когда важны внешний вид, самооценка и поиск своего места в жизни. Признание этих специфических проблем ювенильной СКВ является ключом к оптимальному решению вопросов диагностики, грамотной оценки активности и подбора терапии у данного контингента больных. Долгосрочные результаты исследований СКВ с ювенильным дебютом ограничены, но в настоящее время интерес к этой работе стремительно возрастает и новые данные смогут стать основой для более индивидуального подхода к лечению СКВ у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rahman A, Isenberg A. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297
2. Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. P. 342-91.
3. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus — are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36:53-80. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.012
4. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2669-76. doi: 10.1002/art.34472
5. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:776-80.
6. Kurahara DK, Grandinetti A, Fujii LL, et al. Visiting consultant clinics to study prevalence rates of juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus across dispersed geographic areas. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):425-9.
7. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Ped Clin N Am*. 2012;59(2):345-64. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007
8. Sinicato NA, Oliveira L, Lapa AT, et al. Familial aggregation of autoimmune diseases in childhood and adulthood systemic lupus erythematosus. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 1392.
9. Descloux E, Durieu I, Cochat P, et al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):779-84. doi: 10.1093/rheumatology/kep067
10. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152:550-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019
11. Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17:596-604. doi: 10.1177/0961203307088006
12. Uziel Y, Gorodnitski N, Mukamel M, et al. Outcome of a national Israeli cohort of pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:142-6. doi: 10.1177/0961203306075385
13. Salah S, Lotfy HM, Sabry SM, et al. Systemic lupus erythematosus in Egyptian children. *Rheumatol Int*. 2009;29:1463-8. doi: 10.1007/s00296-009-0888-5
14. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8:287-92. doi: 10.1191/096120399678847786
15. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Ped Rheumatol Online J*. 2015;13:1. doi: 10.1186/1546-0096-13-1
16. Hoffman IE, Lauwerys BR, de Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:412-5. doi: 10.1136/ard.2008.094813
17. Карташева ВИ. Волчаночный нефрит у детей. Москва: Медицина; 1999. 192 с. [Kartasheva VI. *Volchanochnyi nefrit u detei* [Lupus nephritis in children]. Moscow: Meditsina; 1999. 192 p.]
18. Подчерняева НС. Волчаночный нефрит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(Прил. к №2 «Ревматические болезни»):66-75 [Podchernyaeva NS. Lupus nephritis in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2006;5(Suppl 2 «Revmaticheskie bolezni»):66-75 (In Russ.)].
19. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-50. doi: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
20. Elliot V, Cairns T, Cook HT. Evolution of lesions over 10 years in a patient with SLE: flowchart approach to the new International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:184-90. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.027
21. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Paediatr Nephrol*. 1994;8:230-49. doi: 10.1007/BF00865490
22. Costenbader KH, Desai A, Alarcon GS, et al. Trends in the Incidence, Demographics and Outcomes of End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis in the U.S., 1995–2006. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1681-8. doi: 10.1002/art.30293
23. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2097-108. doi: 10.1007/s00467-009-1137-6
24. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
25. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
26. Lopes SRM, Gormezano NW, Gomes RC, et al. Outcome of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
27. Singh S, Gupta MK, Ahluwalia J, et al. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India. *Rheumatol Int*. 2009;29:1455-61. doi: 10.1007/s00296-009-0887-6
28. Williams TS, Aranow C, Ross GS, et al. Neurocognitive Impairment in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: Measurement Issues in Diagnosis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(8):1178-87. doi: 10.1002/acr.20489

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

29. Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al; Study Group on Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus of the Italian Society of Rheumatology. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):891-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu384
30. Knight A, Vickery M, Doshi J, et al. Regional Brain Gray Matter Volume Loss in Children and Adolescents with SLE. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 1395
31. Hiraki LT, Beresford MW, Cleary AG, et al. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):152-8. doi: 10.1191/0961203305lu2073oa
32. Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, et al. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1642-8.
33. Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, et al. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):152-8. doi: 10.1191/0961203305lu2073oa
34. Morales PM, Jimenez BF, Yanes P, et al. Bone marrow (BM) with reactive histiocytosis (RH), hemophagocytosis and storage histiocytes (SH) in systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthritis Rheum*. 1992;35 Suppl:S239.
35. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1686-91. doi: 10.1093/rheumatology/ken342. Epub 2008 Sep 9.
36. Parodi A, Davi S, Pringe AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3388-99. doi: 10.1002/art.24883
37. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Aug;1109:385-400. doi: 10.1196/annals.1398.044
38. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Hyperferritinemia in autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):83-4.
39. Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Feb;44(1):23-30. doi: 10.1007/s12016-011-8264-0
40. Agmon-Levin N, Rosario C, Katz BS, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1327-35. doi: 10.1177/0961203313504633. Epub 2013 Sep 13.
41. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
42. Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:83-7.
43. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):648-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.045
44. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:443-67. doi: 10.1016/j.pcl.2005.01.010
45. Costenbader KH, Schur PH. We Need Better Classification and Terminology for «People at High-risk of or in the Process of Developing Lupus». *Arthritis Care Res*. 2015;67(5):593-6. doi:10.1002/acr.22484
46. Alarcon GS, McGwin G Jr, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug 15;51(4):609-15. doi: 10.1002/art.20548
47. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, et al; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:89-94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89
48. Olsen NJ, McAloose C, Carter J, et al. Clinical and Immunologic Profiles in Incomplete Lupus Erythematosus and Improvement with Hydroxychloroquine Treatment. *Autoimmune Dis*. 2016;2016:Article ID 8791629, 9 p. doi: 10.1155/2016/8791629
49. Stahl HC, Nived O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus*. 2004;13(2):85-8. doi: 10.1191/0961203304lu477oa
50. Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
51. Sag E, Tartaglione A, Batu ED, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May;32(3):440-4. Epub 2014 Mar 17.
52. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, de Oliveira SK. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):241-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu278. Epub 2014 Aug 14.
53. Koller SR, Johnston CL Jr, Moncure CW. Lupus erythematosus cell preparation-antinuclear factor incongruity. A review of diagnostic tests for systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol*. 1976;66:495-505. doi: 10.1093/ajcp/66.3.495
54. McHardy KC, Horne CH, Rennie J. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus-how common? *J Clin Pathol*. 1982;35:1118-21. doi 10.1136/jcp.35.10.1118
55. Gladman DD, Chalmers A, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus with negative LE cells and antinuclear factor. *J Rheumatol*. 1978;5:142-7.
56. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:71-81.
57. Perilloux BC, Shetty AK, Leiva LE, Gedalia A. Antinuclear antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:200-3. doi: 10.1007/s100670050156
58. Deane PMG, Liard G, Siegel DM, Baum J. The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics*. 1995;95:892-5.
59. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, et al. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum*. 1996;39:370-8. doi: 10.1002/art.1780390304
60. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:556-62. doi: 10.1002/art.23204
61. Leana W, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allerg Clin Immunol*. 2004;113:585-93. doi: 10.1016/j.jaci.2004.02.003
62. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17:314-22. doi: 10.1177/0961203307087875
63. Facó MM, Leone C, Campos LM, et al. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:993-1002. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000110

Вопросы для самоконтроля

1. В отличие от СКВ у взрослых, при ювенильном дебюте отмечается:
А. Более частое развитие ремиссии
Б. Чаше поражение почек, нейropsychические проявления и гемолитическая анемия
В. Редко развивается полиартрит
Г. Все вышеперечисленное верно
2. У детей возможен моноорганный дебют СКВ:
А. Верно
Б. Неверно
3. Низкий уровень сывороточного комплемента у детей при СКВ:
А. Входит в критерии SLICC 2012 г.
Б. Учитывается при оценке активности СКВ
В. Коррелирует с активностью люпус-нефрита
Г. Может быть проявлением врожденного дефицита компонентов системы комплемента
Д. Все вышеперечисленное верно
4. Выявление АНФ в высоком титре:
А. Однозначно свидетельствует в пользу СКВ
Б. Никогда не встречается при поствакцинальном аутоиммунном синдроме
В. Не является достаточным для диагностики или для мониторинга СКВ
5. Возможные варианты анемии при СКВ у детей:
А. Анемия хронического заболевания
Б. Железодефицитная анемия
В. Кумбс-позитивная гемолитическая анемия
Г. Все вышеперечисленное верно
6. Гиперферритинемия при СКВ:
А. Ассоциирована с серозитом, тромбоцитопенией, высоким уровнем волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител
Б. Может быть проявлением вторичного САМ
В. Характерна для присоединения системной инфекции
Г. Все вышеперечисленное верно
7. Для постановки диагноза согласно критериям SLICC 2012 г. необходимо:
А. Более четырех клинических критериев
Б. Более четырех иммунологических критериев
В. Наличие не менее четырех критериев, среди которых обязательно должен быть хотя бы один клинический и один иммунологический
8. К наиболее распространенным поражениям кожи при СКВ у детей относится:
А. Острое поражение кожи в виде эритематозной, слегка приподнимающейся, незудящей сыпи, распространяющейся на область переносицы и скул
Б. Хроническая дискоидная сыпь
В. Неспецифические проявления по типу феномена Рейно и livedo reticularis
9. Прогностически неблагоприятные факторы при ювенильном дебюте СКВ:
А. Возраст дебюта до 10 лет
Б. Поражение почек в дебюте
В. Мужской пол
Г. Поражение ЦНС
Д. Все вышеперечисленное верно
10. Нейролюпус при ювенильном дебюте СКВ:
А. Относительно частое проявление СКВ детского возраста, большинство пациентов имеют более одного проявления поражения ЦНС, является определяющим при выборе терапии
Б. Очень редко встречается при ювенильном дебюте СКВ, прогностически более неблагоприятен в старшей возрастной группе
11. Возможные причины мочевого синдрома при СКВ:
А. Нефрит как проявление активности заболевания
Б. Присоединение сопутствующей инфекции
В. Ятрогенное поражение
Г. Все вышеперечисленное верно
12. Типичный характер поражения опорно-двигательного аппарата при СКВ у детей:
А. Неэрозивный недеформирующий симметричный полиартрит
Б. Олигоартрит
В. Поражение аксиального скелета
Г. Все вышеперечисленное верно

Ответы — на с. 575