

Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом

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 07.06.18

Системная красная волчанка (СКВ) с дебютом в детском и подростковом возрасте представляет существенную проблему в практике педиатров и ревматологов ввиду диагностических сложностей, особенностей течения и большей вероятности неблагоприятного прогноза. До 20% больных СКВ заболевают в возрасте младше 18 лет. Только у 13% пациентов с ювенильным дебютом во взрослом состоянии имеется безмедикаментозная ремиссия при более низком, чем в популяционном контроле, качестве жизни. Статья посвящена обсуждению последних международных рекомендаций по диагностике, мониторингу и лечению СКВ у детей и подростков, опубликованных в 2017 г., с комментариями, основанными на данных литературы и на практическом опыте ведения подобных пациентов.

Ключевые слова: системная красная волчанка; клинические рекомендации; детский возраст.

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):405-415.

CURRENT INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF JUVENILE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Systemic lupus erythematosus (SLE) with its onset in childhood or adolescence is a significant problem in the practice of pediatricians and rheumatologists due to diagnostic difficulties, clinical features, and the greater likelihood of unfavorable prognosis. About 20% of SLE patients fall ill at the age of 18 years. Only 13% of patients with juvenile-onset SLE have a drug-free remission in adulthood and have a lower quality of life than population controls. The paper discusses the latest international guidelines for the diagnosis, monitoring, and treatment of SLE in children and adolescents, which were published in 2017, with comments based on the data available in the literature and on practical experiences in managing these patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; clinical guidelines; childhood.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):405-415 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-405-415

Ревматические заболевания (P3) детского возраста относятся к числу нозологий с потенциально неблагоприятным прогнозом, что требует от врачей своевременной и адекватной современному состоянию научных достижений тактики диагностики и лечения. С учетом относительно низкой (по сравнению с другими соматическими заболеваниями) распространенности P3 и, соответственно, недостаточной информированности практических врачей-педиатров, возможность оказания таким больным высококвалифицированной медицинской помощи напрямую связана с проблемой создания на международном уровне единых диагностических и терапевтических подходов. Педиатрической ревматологической международной организацией по клиническим исследованиям (PRINTO, <https://www.printo.it>), объединяющей специалистов из 88 стран (635 центров), проводится большая научная и методологическая работа в рамках проекта SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe), направленная на разработку рекомендаций по ведению пациентов с основными P3 у детей и подростков.

В июне 2017 г. международной комиссией экспертов – участников проекта SHARE, состоявшей из педиатров-ревматологов и нефрологов, были опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки (СКВ) с ювенильным дебютом [1]. Они стали результатом систематизированного обобщения достижений современной науки и клинической практики, выполненного путем отбора наиболее значимых публикаций по этой проблеме с последующей экспертизой их методологического уровня и доказательной базы, и могут считаться важной вехой в развитии концепции диагностики и терапии этого многогранного и жизнеугрожающего заболевания детско-подросткового возраста.

Актуальность создания подобных рекомендаций для педиатрической практики обусловлена особенностями манифестации СКВ, начавшейся в детском и подростковом возрасте. Для детей характерно более агрессивное течение заболевания, чаще отмечаются поражение почек, нейропсихические нарушения и гемолитическая анемия, более разнообразны кожные проявления и шире

спектр выявляемых аутоантител [2–9]. При ежегодной заболеваемости 0,3–0,9 на 100 тыс. детей и распространенности в диапазоне от 1,89 до 25,7 на 100 тыс. детей во всем мире, включая Европу [10–17], СКВ с ювенильным дебютом попадает в Европе в категорию орфанных заболеваний [18]. Ее низкая распространенность усложняет проведение полномасштабных клинических исследований и создание международных рекомендаций по лечению и мониторингу подобных пациентов. Вследствие этого подходы к терапии СКВ различаются в разных странах, а взгляды врачей на одну и ту же клиническую ситуацию могут варьировать даже у специалистов в пределах одного центра [19]. Это свидетельствует об острой потребности в выработке международных унифицированных подходов к диагностике, лечению и наблюдению детей и подростков с СКВ.

Данные рекомендации были получены с использованием стандартной операционной процедуры достижения консенсуса экспертов, предполагающей достижение соглашения по каждому пункту более чем у 80% участников. На первоначальном этапе в базе данных PubMed/MEDLINE, EMBASE и Cochrane был проведен систематический поиск литературы на основе конкретных исследовательских задач с отбором только тех публикаций, которые имели отношение к СКВ у детей и подростков, за исключением посвященных СКВ новорожденных, антифосфолипидному синдрому и «узким» аспектам волчаночного нефрита. Каждая публикация оценивалась двумя, при необходимости – тремя независимыми экспертами. Таким образом, из первоначально рассматриваемых 9341 публикации только 78 были расценены как значимые для клинической практики (из них 27 посвящены нейropsychическим проявлениям СКВ у детей).

В результате выполненной работы были сформулированы рекомендации из 25 пунктов, касающиеся ключевых подходов к диагностике и лечению СКВ с ювенильным дебютом: 11 – по диагностике, 9 – по мониторингу и 5 – по общим подходам к лечению. Указанные рекомендации не включают положения, связанные с волчаночным нефритом и антифосфолипидным синдромом, которые сформулированы и опубликованы отдельно. В данной статье представлены основные положения этих рекомендаций с комментариями.

А. Рекомендации по диагностике

Рекомендация 1. *На основании существующей на сегодняшний день доказательной базы (основанной, главным образом, на исследованиях у взрослых пациентов) критерии SLICC 2012 г. могут быть применимы при СКВ с ювенильным дебютом в качестве классификационных критериев (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

Для диагностики СКВ как у взрослых, так и у детей в настоящее время используются классификационные критерии, исходно разработанные для клинических исследований. Впервые для диагностики СКВ такие критерии опубликовала в 1982 г. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), они были модифицированы в 1997 г. и нашли широкое применение в практическом здравоохранении, в том числе в педиатрической практике [20]. В 2012 г. группой экспертов Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) опубликованы новые критерии для диагностики СКВ [21]. Предста-

вляется обоснованным предпочтительное использование критериев SLICC 2012 г., так как в них расширен перечень диагностически значимых клинических и иммунологических проявлений заболевания, что дает возможность диагностики на более ранних стадиях. Обязательным требованием для постановки диагноза является наличие не менее четырех критериев, среди которых должен присутствовать по крайней мере один клинический и один иммунологический, что дает возможность уменьшить частоту диагностических ошибок. Исследования последних лет продемонстрировали большую чувствительность этих критериев в педиатрической практике, по сравнению с критериями ACR [7, 8].

Рекомендация 2. *При выявлении антинуклеарного фактора (АНФ) в сочетании с по меньшей мере двумя клиническими или одним клиническим и одним иммунологическим критериями SLICC оправданно направление пациента к специалисту ревматологу (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

У пациентов как взрослого, так и детского возраста с диагностическими значениями аутоантител и клиническими признаками, характерными для СКВ, но недостаточными для постановки диагноза (<4), а также у лиц с повышенным генетическим риском развития СКВ, но без каких-либо критериев для верификации диагноза может обсуждаться наличие «неполной волчанки» (*pre-SLE, preclinical lupus, incomplete lupus erythematosus, latent lupus, lupus-like, probable lupus, undifferentiated connective tissue disease*) [22]. По данным литературы, от 15 до 80% пациентов с «неполной волчанкой» в дальнейшем имеют достоверный диагноз, нередко эта стадия СКВ развивается до наступления совершеннолетия. G.S. Alarcon и соавт. [23] продемонстрировали, что пациенты с одним критерием ACR набирали более четырех критериев для достоверного диагноза в среднем более чем через 3 года, с двумя и тремя критериями – через 2,5 и 1 год соответственно. Максимальный срок до подтверждения диагноза с момента первого обращения к врачу составил 328 мес. По данным Европейского мультицентрового исследования, из 122 пациентов с «неполной волчанкой» в течение 3 лет достоверным диагнозом стал у 20,5% [24]. С учетом указанных данных, подобные пациенты обязательно должны наблюдаться ревматологом.

Рекомендация 3. *В стандартное обследование детей и подростков при подозрении на СКВ следует включать определение антител к Sm (анти-Sm), рибонуклеопротеиду (анти-РНП), Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A) и La/SS-B (анти-La/SS-B) (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

СКВ – аутоиммунное заболевание, отличительной чертой которого является наличие аутоантител, особенно тех, которые направлены на ядерные аутоантигены (анти-нуклеарные антитела – АНА). Наряду с АНФ, при СКВ важное значение имеет выявление антител к нативной ДНК (анти-ДНК), РНП, антигену С-мита (анти-Sm), анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B (в совокупности – так называемые «экстрагируемые ядерные антигены»). Согласно данным литературы, при СКВ с ювенильным дебютом анти-ДНК выявляются у 54–93%; анти-Sm – у 17–52%; анти-РНП – у 22–50%; анти-Ro/SS-A – у 33–54%; анти-La/SS-B – у 14–32% больных [25–32]. С учетом более широкого спектра антител, выявляемых в детской популяции, на этапе диагностики СКВ с ювенильным дебютом настоятельно рекомендуется их исследование. Однако следует отметить,

что на сегодняшний день не выявлено антител с определенными прогностическими качествами (например, предикторов тяжести течения заболевания, возможности формирования стойкой ремиссии, вовлечения определенных органов, риска повреждения), несмотря на многочисленные усилия по их поиску [33–41].

Рекомендация 4. При выявлении очевидных клинических критериев СКВ и позитивном результате теста на АНФ диагноз может быть подтвержден, несмотря на отсутствие других иммунологических критериев (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Следует помнить, что в отсутствие аутоантител диагноз СКВ неправомерен, хотя, по данным ряда исследований, около 5–8,9% пациентов с диагнозом СКВ, верифицированным согласно критериям ACR 1997 г., были негативными по АНФ [42, 43]. Однако эти исследования проводились в 70–80-е годы XX в., когда при определении АНФ проводилась непрямая реакция иммунофлюоресценции с использованием разнообразных субстратов: клетки печени крысы, мышцы, селезенки человека. 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 [44]. Существенным моментом является то, что у пациентов, у которых не выявлены антитела к ДНК и/или к экстрагируемым ядерным антигенам, диагноз СКВ может быть верифицирован при наличии положительного результата теста на АНФ.

Рекомендация 5. При СКВ с ювенильным дебютом следует учитывать возможность врожденного дефицита комплемента, особенно в группе пациентов раннего возраста (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Врожденная недостаточность системы комплемента может обсуждаться в качестве фактора, предрасполагающего к развитию СКВ у детей младшего возраста. На сегодняшний день выявлены варианты моногенной СКВ, связанной с мутациями генов C3- и C4-компонентов комплемента, которые предрасполагают к тяжелому течению СКВ [45, 46]. С другой стороны, раннее выявление дефицита комплемента может способствовать улучшению результатов мониторинга, включая адекватное лечение интеркуррентных инфекций, повышающих смертность у этой категории больных [47, 48]. Следовательно, исследование компонентов комплемента (СН50, АР50, С3 и С4) имеет важное значение при СКВ, особенно с ювенильным дебютом. В случае отсутствия повышения уровня комплемента при достоверном положительном ответе на терапию СКВ необходимо помнить о возможности врожденного дефицита комплемента и, по возможности, провести соответствующее молекулярно-генетическое исследование.

Рекомендация 6. Всем пациентам с подозрением на СКВ необходимо выполнять рентгенографию органов грудной клетки (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Рентгенография органов грудной клетки входит в обязательный перечень диагностических исследований при СКВ. Поражение дыхательной системы у пациентов детского возраста в рамках СКВ встречается реже, чем у взрослых (10–31%), и включает плеврит, пневмонит, инфекционную пневмонию, геморрагический альвеолит, легочную гипертензию, пневмоторакс. Несмотря на относи-

тельно низкую частоту этих проявлений, они могут быть ранними и опасными для жизни, требующими безотлагательных диагностических (в том числе дифференциальной диагностики с неопластическим, инфекционным процессом) и терапевтических мероприятий [49–51].

Рекомендация 7. В обязательный перечень обследований при подозрении на СКВ у детей и подростков должны включаться электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Поражение сердечно-сосудистой системы выявляется в 52–89% случаев и служит одной из наиболее важных причин формирования стойкого повреждения, приводящего к инвалидности и смертности у пациентов с СКВ, особенно если оно не выявляется на ранних стадиях. Наиболее часто поражаются оболочки сердца и миокард: перикардит, миокардит, значительно реже в последние годы – эндокардит (вальвулит митрального, крайне редко – аортального или трехстворчатого клапанов) или его исходы в виде уплотнения створок либо специфичный для СКВ бородавчатый эндокардит Либмана–Сакса. Данные ЭхоКГ нередко демонстрируют наличие перикардiallyного выпота даже у тех детей, которые не имеют клинических признаков поражения сердца [52], поэтому рекомендуется использовать базовую ЭхоКГ и ЭКГ у каждого пациента с СКВ.

Рекомендация 8. Детям и подросткам с СКВ, имеющим клинические признаки поражения органов дыхания (при отсутствии острой инфекции), необходимо проводить исследование функции внешнего дыхания, включая оценку диффузионной способности легких (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Согласно проведенным исследованиям, снижение функции внешнего дыхания выявляется у детей с СКВ даже при отсутствии клинических или рентгенологических признаков поражения легких и, как правило, обусловлено активностью заболевания [53]. Использование легочных функциональных тестов может быть ценным диагностическим инструментом для оценки степени вовлеченности в патологический процесс легких, а также субклинического процесса, который, по данным ряда авторов, встречается у детей чаще, чем у взрослых [54]. Характерно нарушение легочной вентиляции по обструктивно-рестриктивно-му типу.

Рекомендация 9. При сниженной толерантности к физической нагрузке у детей и подростков с СКВ необходимо включить в базовый перечень необходимых обследований рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, ЭхоКГ и ЭКГ (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Плохая переносимость физической нагрузки может свидетельствовать о наличии легочного и/или сердечного поражения в рамках СКВ, которое нередко на ранних этапах заболевания протекает бессимптомно [51, 52, 54–57]. Периодический мониторинг для оценки вовлечения и/или прогрессирования поражения этих органов входит в оценку активности СКВ с помощью валидированных шкал активности (SLEDAI, ECLAM, BILAG) и учитывается при определении индекса повреждения (SDI). Несмотря на относительно невысокую частоту, сердечно-легочные проявления СКВ могут иметь решающее значение при выборе терапевтической тактики.

Рекомендация 10. При фебрильной лихорадке у детей и подростков с СКВ необходимо обследование на инфекции и синдром активации макрофагов (САМ) (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Как присоединение инфекции, так и развитие САМ служат факторами, утяжеляющими прогноз при СКВ, поэтому любой эпизод фебрильной лихорадки у этих пациентов должен обязательно оцениваться как с позиции проявления самого заболевания, так и с учетом возможного присоединения данных осложнений.

Рекомендация 11. При подозрении на САМ следует рассмотреть возможность выполнения пункции костного мозга, однако если пациент находится в нестабильном состоянии и исследование невозможно, то отсутствие результатов костномозговой пункции не может служить основанием для отсрочки коррекции лечения (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

САМ — редкое, но тяжелое, жизнеугрожающее осложнение СКВ, характеризующееся фебрильной лихорадкой, вовлечением ряда органов (поражение центральной нервной системы — ЦНС, гепатомегалия, спленомегалия), панцитопенией, коагуляционными нарушениями, повышением концентрации ферментов печени, ферритина и триглицеридов [58, 59]. В 2009 г. были опубликованы предварительные рекомендации по диагностике САМ при СКВ у детей и подростков, согласно которым проведение биопсии костного мозга требуется только в сомнительных случаях [58]. С практической точки зрения для изучения причины цитопении может быть полезно выполнение костномозговой пункции, в том числе для исключения гемофагоцитоза, однако с учетом того, что САМ является жизнеугрожающим состоянием, в случае нестабильности пациента лечение стоит назначать по жизненным показаниям без обязательного проведения этой диагностической процедуры при достоверном диагнозе.

Б. Мониторирование пациентов с системной красной волчанкой

Рекомендация 1. Необходимо регулярно контролировать активность заболевания, включая оценку физического статуса (в том числе массы тела, роста, артериального давления), исследование общего анализа мочи, суточной протеинурии, развернутого клинического анализа крови, СОЭ, биохимического анализа крови с обязательным определением содержания альбумина, креатинина, С3-, С4-компонентов комплемента, анти-ДНК, скорости клубочковой фильтрации (уровень доказательности 2А/3, сила рекомендации В–С/С).

Наблюдение педиатром-ревматологом должно проходить на регулярной основе, особенно на этапе верификации диагноза, подбора терапии и последующей оценки динамики состояния до достижения неактивного статуса заболевания с выполнением основного набора физикальных и лабораторных исследований при каждом посещении [60, 61]. Из приведенных выше рекомендованных для каждого визита исследований спорной, пожалуй, представляется целесообразность определения анти-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента у всех пациентов вне зависимости от исходной активности СКВ; частота этих исследований должна быть обоснована высокой активностью процесса.

Рекомендация 2. Оценку активности заболевания следует проводить каждые 2–4 нед в течение первых 2–4 мес после постановки диагноза или обострения, далее — в зависимости от ответа на лечение (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Рекомендуемая частота посещений с оценкой активности заболевания во время каждого визита аналогична рекомендациям по мониторингу активности СКВ у взрослых пациентов и зависит от проявлений заболевания и индивидуального ответа на терапию [62–64].

Рекомендация 3. У детей, получающих системные глюкокортикоиды (ГК), необходимо регулярно проводить оценку темпов линейного роста (уровень доказательности 2А, сила рекомендации В).

Начало СКВ в детском возрасте, близком к моменту максимального линейного роста, может вызвать особенно значительную задержку роста и полового развития, что обусловлено рецидивирующим течением самого заболевания и/или применением ГК. По этой причине необходимы регулярный мониторинг данных показателей и коррекция проводимой терапии при необходимости [65, 66].

Рекомендация 4. Оценку активности СКВ у детей и подростков следует проводить, используя стандартизованный показатель активности болезни, такой как SLEDAI-2K или рBILAG-2004 (уровень доказательности 4, сила рекомендации D).

Так же, как для взрослых пациентов с СКВ, настоятельно рекомендуется, чтобы текущая активность заболевания и ответ на терапию оценивались с помощью соответствующего индекса (комбинации клинических и лабораторных признаков СКВ), разработанного с целью стандартизации оценки активности заболевания. На сегодняшний день существует несколько подобных оценочных шкал, среди которых чаще используются SLE Disease Activity Index (SLEDAI) и British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG) [67–70].

Рекомендация 5. У всех детей с СКВ необходимо ежегодно оценивать степень необратимых нарушений, т. е. нанесенного болезнью ущерба, используя стандартизованный педиатрический индекс повреждения SDI (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Индекс повреждения SLICC/ACR — утвержденный инструмент оценки степени кумулятивного повреждения органов и систем, возникшего как в результате активности СКВ, так и вследствие проводимой терапии с момента начала заболевания, — учитывает стойкие признаки, сохраняющиеся более 6 мес. В отличие от индекса, используемого у взрослых, педиатрическая версия включает задержку роста (рост ниже третьего квартиля для данного возраста, скорость роста за 6 мес ниже третьего квартиля для данного возраста) и задержку полового развития (задержка в развитии двух половых признаков; оценка по Таннеру более чем на 2 SD ниже среднего показателя возрастной нормы) [64].

Рекомендация 6. Все пациенты с СКВ должны осматриваться офтальмологом (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

При СКВ описан достаточно широкий спектр офтальмологических проявлений, включая ретинопатию и неврит зрительного нерва. Кроме того, ГК и гидроксихлорохин, которые наиболее часто используются в лечении СКВ, могут индуцировать поражение глаз [71–73]. Все вышеизложенное обуславливает необходимость регулярного офтальмологического контроля.

Рекомендация 7. *Ежегодный офтальмологический скрининг необходим детям и подросткам с СКВ, которые получают гидроксихлорохин (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).*

Исследования, проведенные на взрослых пациентах с СКВ, демонстрируют, что при длительном применении гидроксихлорохина риск развития ретинопатии повышается. У пациентов детского возраста, к сожалению, подобных исследований не проводилось, однако, с учетом данных, полученных на основе анализа применения этого препарата у детей с ювенильным идиопатическим артритом, при назначении >6,5 мг/кг гидроксихлорохина в сутки риск поражения сетчатки увеличивается [74–76]. Таким образом, офтальмологический скрининг представляется обязательным и оправданным.

Рекомендация 8. *Пациентам с поражением кожи в рамках СКВ необходима защита от прямых солнечных лучей (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).*

Несмотря на скудные данные литературы, подтверждающие преимущества защиты от солнца у пациентов с СКВ, солнцезащитные средства широко рекомендуются для предотвращения фоточувствительной сыпи и как часть общепрофилактических мероприятий. Исследование Н. Stege и соавт. [77], выполненное на 11 взрослых пациентах с СКВ, продемонстрировало, что некоторые (но не все) виды солнцезащитных средств обладают протективным действием в отношении поражения кожи, связанного с воздействием ультрафиолетового излучения.

Рекомендация 9. *При СКВ с ювенильным дебютом скоординированная программа перехода из педиатрической сети во взрослую с участием детских и взрослых специалистов имеет решающее значение для обеспечения непрерывности наблюдения и терапии и оптимизации долгосрочных результатов, включая предотвращение летальных исходов (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).*

Только 13% пациентов с ювенильным дебютом имеют безмедикаментозную ремиссию во взрослом возрасте при более низком, чем в популяционном контроле, качестве жизни, что отчасти может быть обусловлено дополнительными трудностями, связанными с изменением системы медицинского наблюдения, сменой лечащего врача на фоне физиологических, психологических и социальных сложностей «переходного» возраста. Одной из основных проблем этого периода является несоблюдение рекомендованной медикаментозной терапии [78–82]. Согласно исследованию E.F. Lawson и соавт. [78], пациенты с СКВ, оставшиеся под наблюдением педиатра, регулярно посещают врача и с большей вероятностью принимают иммуносупрессивные препараты (94 и 68; 89 и 34% соответственно). Около 50% пациентов имеют хотя бы одну проблему с лекарственными назначениями, 40% – психологические проблемы при переходе во «взрослую» ревматологическую практику. Все это обуславливает необходимость особо пристального внимания к данному контингенту больных: им необходимо помогать развивать навыки самоконтроля в отношении своего клинического состояния, регулярности приема медикаментозных препаратов, выполнения контрольных обследований и визитов к ревматологу. В 2016 г. опубликованы рекомендации EULAR по рациональной

организации процесса передачи пациентов с РЗ, в том числе с СКВ, из детской во взрослую ревматологическую службу [83].

В. Рекомендации по лечению

Рекомендация 1. *Все дети с СКВ должны получать терапию гидроксихлорохином (уровень доказательности 2А, сила рекомендации В).*

Данная рекомендация основана на анализе 95 исследований у взрослых пациентов с СКВ, которые демонстрируют повышение частоты ремиссий, снижение риска рецидивов и уменьшение индекса повреждения при благоприятном профиле безопасности на фоне длительного приема гидроксихлорохина [74].

Действительно, ряд авторов отмечают повышение частоты назначения этого препарата на ранних сроках после верификации диагноза [84], что может быть обусловлено данными о снижении уровня липидов и уменьшении риска тромботических осложнений под влиянием такой терапии, а также сведениями о ее гепатопротективном действии и уменьшении риска развития диабета у больных СКВ [74, 85]. Однако, на наш взгляд, представляется не вполне оправданным вынесение данной рекомендации на первый план, без обсуждения нюансов назначения ГК у этого контингента пациентов.

Рекомендация 2. *При наличии показаний для изменения схемы лечения необходимо учитывать фактор приверженности ему у конкретного пациента (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).*

Низкая приверженность терапии у пациентов подросткового возраста ассоциируется с персистированием более высоких показателей активности и формированием большего ущерба от болезни при сравнительно небольшой продолжительности заболевания [86–88]. По данным литературы, комплаенс в этой возрастной группе может соответствовать 50%, при этом тяжесть течения заболевания и частота обострений не гарантируют приверженности лечению [89]. Следовательно, фактор комплаенса необходимо по возможности учитывать при выборе схемы терапии, а также оценивать в том случае, если не удалось добиться желаемого результата.

Рекомендация 3. *В тех случаях, когда терапия ГК недостаточно эффективна, необходимо подключение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).*

На наш взгляд, данная рекомендация может быть рассмотрена только на тех пациентах, которые исходно имели невысокую активность заболевания в дебюте с последующим присоединением новых симптомов, утяжеляющих течение заболевания, или невозможностью снижения дозы пероральных ГК вследствие персистирования активности. В тех случаях, когда исходно имеется высокая клиническая активность, поражение почек и ЦНС, васкулит, тяжелые цитопении, т. е. состояния, которые исходно прогностически неблагоприятны и заведомо могут потребовать длительной высокодозовой терапии ГК с развитием соответствующих осложнений, вопрос о подключении БПВП (микофенолата мофетила, азатиоприна, метотрексата или циклофосфамида) необходимо решать на ранних стадиях заболевания. Предпочтительный выбор того или иного БПВП должен быть основан на ведущих проявлениях заболевания и экспертной оценке соотношения польза/вред от того или иного препарата.

Рекомендация 4. При наличии гемолитической анемии показано добавление к терапии БПВП (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Наличие гемолитической анемии является фактором, существенно утяжеляющим прогноз, что, безусловно, требует раннего назначения БПВП с предпочтительным применением циклофосфида внутривенно с последующим переходом на терапию микофенолата мофетилом либо азатиоприном.

Рекомендация 5. При наличии показаний для проведения терапии ритуксимабом (РТМ) рекомендуемая доза составляет 750 мг/м² на введение (максимум до 1,0 г) в виде двух инфузий с интервалом в 2 нед или 375 мг/м² на введение на протяжении 4 последовательных недель (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Использование РТМ описано в шести исследованиях, суммарно включавших 115 пациентов детского возраста с СКВ. У всех пациентов отмечались высокая активность заболевания с развитием жизнеугрожающих состояний, низкая эффективность стандартных методов терапии. Согласно этим исследованиям предложено две схемы введения РТМ, протестированные своей эффективностью и безопасностью: 375 мг на 1 м² поверхности тела на протяжении 4 последовательных недель либо 750 мг на 1 м² с интервалом в 2 нед [90–95].

Важно подчеркнуть, что в настоящих рекомендациях отсутствуют четкие указания, в каких случаях показано назначение РТМ. Между тем на сегодняшний день доказано, что, в отличие от «стандартной» терапии, включающей ГК и цитостатики, терапия РТМ оказывает целевое патогенетическое действие, по эффективности конкурирует с ГК и цитостатиками, не приводя при этом к развитию остеопороза, сахарного диабета, атеросклероза, когнитивных нарушений. На сегодняшний день РТМ вошел в Российские рекомендации по терапии СКВ у детей, подготовленные совместно с Ассоциацией ревматологов России и утвержденные на XVIII Конгрессе педиатров России 14 февраля 2015 г. [96].

Рекомендации по диагностике нейролюпуса

Рекомендация 1. При диагностике нейролюпуса у детей и подростков следует использовать синдромальную классификацию, предложенную для описания нейролюпуса у взрослых пациентов (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Всем пациентам с подозрением на СКВ рекомендуется консультация врача-невролога для выявления признаков поражения нервной системы, установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ и оценки активности заболевания. Поражение ЦНС наблюдается у значительного числа пациентов с СКВ и может существенно влиять на прогноз [97–105]. В рамках изучения «нейролюпуса» у взрослых в 1999 г. рабочей группой ACR описано 19 различных синдромов с поражением центральной и периферической нервной системы [106]. Чтобы способствовать единообразию и сопоставимости описания проявлений нейролюпуса у детей и взрослых и ввиду ограниченности подобных исследований в детском и подростковом возрасте, рекомендуется также использовать данную номенклатуру [61, 107]. Однако необходимо учитывать, что исходно эта номенклатура ACR предназначена для взрослых пациентов, проявления нейролюпуса у детей могут быть гораздо разнообразнее. От-

дельно следует подчеркнуть необходимость особого внимания к психическому статусу подобных пациентов, так как выявление поведенческих, эмоциональных, когнитивных нарушений требует оперативного привлечения психологов и психиатров.

Рекомендация 2. У детей и подростков с СКВ с новыми или необъяснимыми симптомами или признаками, указывающими на неврологическую или психическую патологию, первоначальный диагностический поиск должен включать весь спектр обследований, проводимых при аналогичной клинической картине у пациентов без СКВ (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Как и в случае развития неврологических или психических нарушений у взрослых, ни один клинический, лабораторный, нейропсихологический или визуальный тест не может использоваться у детей для дифференциации нейролюпуса от других причин нейропсихиатрической симптоматики. Были проведены небольшие когортные исследования, направленные на выявление специфических биомаркеров или на оценку данных нейровизуализирующих методов исследования для уточнения особенностей нейропсихиатрических проявлений в рамках СКВ у детей, но их сложно экстраполировать на всех пациентов, а большие контролируемые исследования в этой сфере, к сожалению, не проводились [108–120], в связи с чем в контексте предполагаемого диагноза нейролюпуса или ухудшения неврологической и психической симптоматики исходный дифференциально-диагностический поиск должен включать все другие потенциальные причины.

Рекомендация 3. У детей и подростков с подозрением на впервые развившийся симптомокомплекс нейролюпуса или ухудшение симптомов в рамках уже верифицированного нейролюпуса следует исключать иные причины ухудшения состояния, в том числе инфекции, гипертонический криз, метаболические нарушения или неблагоприятные реакции на лекарственные препараты (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Учитывая отсутствие «золотого стандарта» в диагностическом подходе, нейролюпус остается диагнозом исключения, который в основном базируется на экспертном мнении. Среди возможных причин общемозговой симптоматики при СКВ можно выделить непосредственно поражение ЦНС в рамках самого заболевания, септическое состояние, гипертонический криз, гипергликемию, электролитные нарушения, уремию, печеночную энцефалопатию, стероид-ассоциированный психоз, нейротоксическое повреждение (циклоспорин, циклофосфамид, метотрексат).

Рекомендация 4. В зависимости от типа неврологических или психических нарушений в перечень необходимых исследований для оценки структуры и функции нервной системы должны быть включены: люмбальная пункция (прежде всего для исключения инфекции ЦНС), электроэнцефалография (ЭЭГ), нейропсихологическая оценка когнитивных функций, консультация офтальмолога, исследования нервной проводимости и магнитно-резонансная томография (МРТ) (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

На наш взгляд, в данных рекомендациях, с учетом особенностей и прогностической значимости поражения нейропсихиатрической сферы, на первое место необходимо поставить консультацию врача-невролога, психолога и, при необходимости, психиатра. Перечень тех или иных

обследований должен логично вытекать из конкретной симптоматики, однако следует отметить, что перечисленные в данном пункте базовые методы обследования крайне желательны у всех пациентов при наличии достоверных признаков поражения ЦНС – как при впервые выявленной симптоматике, так и с целью ее динамической оценки.

Рекомендация 5. Отсутствие изменений по данным МРТ не исключает наличие нейролюпуса (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Важно отметить, что далеко не всегда клинические проявления нейролюпуса коррелируют с изменениями на МРТ [110, 121, 122]. Кроме того, даже более современные высокочувствительные методы МРТ не позволяют дифференцировать процесс в рамках СКВ от других причин, что необходимо учитывать при трактовке полученных результатов.

Рекомендация 6. Когнитивные нарушения должны быть протестированы либо в сотрудничестве с нейропсихологом, либо с использованием проверенных тестов на когнитивные нарушения при СКВ, например педиатрического автономного нейропсихологического тестирования (Ped-ANAM) (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Формально проведение нейропсихиатрического тестирования с привлечением психолога крайне желательно при ювенильном дебюте СКВ для диагностики нейрокогнитивной дисфункции, выявляемой приблизительно в 30% случаев [105]. Когнитивная сфера может страдать как в рамках основного заболевания, так и за счет применяемой в течение длительного времени терапии ГК, поэтому в настоящее время существует система специально разработанных шкал, в частности Ped-ANAM [123, 124]. Однако в реальной клинической практике, на наш взгляд, педиатр-ревматолог в первую очередь должен уметь провести простейшую оценку когнитивных функций (память, внимание, мышление, речь, восприятие), которая вполне доступна при внимательном общении с пациентом на регулярной основе.

Лечение нейролюпуса

Рекомендация 1. Наличие нейролюпуса при исключении иных причин развившегося симптомокомплекса, не связанных с СКВ, является показанием для назначения ГК и иммунодепрессантов (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Лечение нейролюпуса не основано на проспективных исследованиях. У детей, так же как и у взрослых, его начинают с пульс-терапии ГК и назначения высоких доз преднизолона в сочетании с такими препаратами, как циклофосфамид, микофенолата мофетил или азатиоприн [105, 125]. В настоящее время активно изучается роль анти-В-клеточной терапии (РТМ) [90, 95, 125]. РТМ включен в Российские рекомендации по лечению СКВ у детей в случае резистентности к стандартной терапии [96].

Рекомендация 2. Пациентам, перенесшим однократный эпилептический приступ, не показано назначение противоэпилептических препаратов при отсутствии очаговых изменений на МРТ и эпилептической активности по данным ЭЭГ (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

В большинстве случаев на начальных этапах заболевания или при обострении эпилептические приступы воз-

никают за счет цереброваскулярных нарушений, обусловленных активностью заболевания. Они разрешаются на фоне применения адекватных доз ГК и цитостатиков, однако требуется экспертная оценка тяжести и сопутствующих рисков возникшего приступа при решении вопроса о целесообразности назначения симптоматической противоэпилептической терапии. В подобных ситуациях очень полезны выполнение МРТ головного мозга и грамотная интерпретация результатов ЭЭГ. Изменения на ЭЭГ по типу очаговых эпилептиформных разрядов более характерны для ишемии, тогда как диффузная дезорганизованная активность в большей степени свидетельствует о воспалении. Типичные эпилептиформные паттерны присутствуют менее чем у половины взрослых больных СКВ, но могут быть предвестниками повторных приступов [126].

Рекомендация 3. При повторных эпилептических приступах оправдано назначение длительной противоэпилептической терапии (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Повторные эпилептические приступы чаще всего обусловлены сформировавшимся в результате длительной и/или высокой активности СКВ стойким повреждением головного мозга или утратой контроля над активностью заболевания. Согласно имеющимся рекомендациям, противоэпилептическая терапия должна назначаться при наличии факторов повышенного риска, к которым относятся повторный приступ более чем через 24 ч после первого, серьезная черепно-мозговая травма, структурные нарушения по данным МРТ, очаговая неврологическая симптоматика, неполный первый эпилептический приступ, эпилептиформные изменения на ЭЭГ [127].

Рекомендация 4. Необходимо проведение специальных клинических исследований для уточнения рекомендаций по лечению нейролюпуса (уровень доказательности 4, сила рекомендации D).

Клинические исследования при нейролюпусе в целом и у детей в частности крайне скудны и в большинстве своем представлены описаниями отдельных наблюдений и серий наблюдений с эмпирическим подбором адекватной терапии. Перспективные многоцентровые исследования крайне необходимы для того, чтобы способствовать более глубокому пониманию патогенеза и возможных проявлений неврологических и психических нарушений при СКВ. Они помогут в создании модели максимально персонализированной терапии и научно обоснованного подхода к мониторингу этих нарушений.

Таким образом, опубликованные в 2017 г. рекомендации SHARE стали важным инструментом для практикующих педиатров и ревматологов в систематизации подхода к диагностике, мониторингованию и лечению СКВ у детей и подростков и должны способствовать улучшению прогноза этого заболевания. Вместе с тем в заключение эксперты отметили, что в настоящее время доказательная база для выработки качественных диагностических и лечебных мероприятий при СКВ с ювенильным дебютом весьма ограничена. Отсутствием убедительных результатов исследований может быть обусловлено то, что в данных рекомендациях эксперты воздержались от детальных предложений по диагностическим мероприятиям, мониторингу или конкретной схеме назначения тех или иных лекарственных препаратов. В Российской Федерации детализированные национальные рекомендации по диагно-

стике и лечению СКВ у детей опубликованы в 2015 г. [96]. В 2018 г. вышли новые клинические рекомендации, отражающие современное состояние проблемы верификации диагноза, оценки активности и перечень необходимых обследований при подозрении на СКВ [128]. Тем не менее как международные, так и отечественные рекомендации демонстрируют необходимость продолжения совместных многоцентровых исследований, посвященных диагностическим процедурам, мониторингу и лечению этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Groot N, Graeff ND, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 19 June 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
- Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:515-20. doi: 10.1191/0961203306lu2316oa
- 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
- Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:13-20. doi: 10.1002/art.24091
- Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011;20:1345-55. doi: 10.1177/0961203311416694
- 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
- 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;32:440-4.
- Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, et al. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2015;54:241-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu278
- 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. Genetics*. 2010;36:53-80. vii-viii.
- 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;64:2669-76. doi: 10.1002/art.34472
- Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:538-46. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121
- Pineles D, Valente A, Warren B, et al. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:1187-92. doi: 10.1177/0961203311412096
- Huemer C, Huemer M, Dorner T, et al. Incidence of pediatric rheumatic diseases in regional population in Austria. *J Rheumatol*. 2001;28:2116-9.
- Kaipainen-Seppänen O, Savolainen A. Incidence of chronic juvenile rheumatic diseases in Finland during 1980-1990. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:441-4.
- Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12:860-5. doi: 10.1191/0961203303lu469xx
- Nightingale AL, Farmer RD, de Vries CS. Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992-1998 using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:656-61. doi: 10.1002/pds.1199
- Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, et al. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol*. 1994;21:2143-6.
- Series OR. List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical order: orphanet, 2016. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf (cited 2016 20-01-2017).
- Wulfraat NM, Vastert B, and SHARE Consortium. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:5. doi: 10.1186/1546-0096-11-5
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- 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
- 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
- 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
- Abdwan R, Rizvi SG, El-Nour I. Childhood systemic lupus erythematosus in Sultanate of Oman: demographics and clinical analysis. *Lupus*. 2008;17:683-6. doi: 10.1177/0961203307087611
- 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
- Buoncompagni A, Barbano GC, Pistoia V, et al. Childhood systemic lupus erythematosus: a review of 30 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:425-30.
- Chiang LL, Lin YT, Chan HY, et al. Differential manifestations of prepubescent, pubescent and postpubescent pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 96 chinese children and adolescents. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:12. doi: 10.1186/1546-0096-10-12
- 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

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

30. Olowu W. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Natl Med Assoc.* 2007;99:777-84.
31. Watson L, Leone V, Pilkington C, et al. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset systemic lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2356-65. doi: 10.1002/art.34410
32. Campos LM, Kiss MH, Scheinberg MA, et al. Antinucleosome antibodies in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:496-500. doi: 10.1191/0961203306lu23170a
33. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2772-81. doi: 10.1002/art.24751
34. Jesus AA, Campos LM, Liphaut BL, et al. Anti-C1q, anti-chromatin/nucleosome, and anti-dsDNA antibodies in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:976-81. doi: 10.1590/S0482-50042012000600015
35. Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, et al. Anti-C1q antibodies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:235-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04675.x
36. Jurenca R, Fritzler M, Tyrrell P, et al. Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *J Rheumatol.* 2009;36:416-21. doi: 10.3899/jrheum.080588
37. Lehman TJ, Hanson V, Singsen BH, et al. The role of antibodies directed against double-stranded DNA in the manifestations of systemic lupus erythematosus in childhood. *J Pediatr.* 1980;96:657-61. doi: 10.1016/S0022-3476(80)80733-5
38. Tang X, Huang Y, Deng W, et al. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine.* 2010;89:62-7. doi: 10.1097/MD.0b013e3181cb449c
39. Wu FQ, Zhao Q, Cui XD, et al. C1q and anti-C1q antibody levels are correlated with disease severity in chinese pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011;31:501-5. doi: 10.1007/s00296-009-1257-0
40. Wu JF, Yang YH, Wang LC, et al. Antinucleosome antibodies correlate with the disease severity in children with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2006;27:119-24. doi: 10.1016/j.jaut.2006.07.001
41. 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
42. Gladman DD, Chalmers A, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus with negative LE cells and antinuclear factor. *J Rheumatol.* 1978;5:142-7.
43. 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.
44. Crow YJ. Lupus: how much «complexity» is really (just) genetic heterogeneity? *Arthritis Rheum.* 2011;63:3661-4. doi: 10.1002/art.30603
45. Bader-Meunier B, Cave H, Jeremiah N, et al. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic lupus erythematosus? Case report and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:217-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.009
46. Al-Mayouf SM, Abanomi H, Eldali A. Impact of C1q deficiency on the severity and outcome of childhood systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:81-5. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01574.x
47. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol.* 2000;76:227-324. doi: 10.1016/S0065-2776(01)76021-X
48. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology.* 2004;43:587-91. doi: 10.1093/rheumatology/keh120
49. De Jongste JC, Neijens HJ, Duiverman EJ, et al. Respiratory tract disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child.* 1986;61:478-83. doi: 10.1136/adc.61.5.478
50. Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, et al. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14:152-8. doi: 10.1191/0961203305lu20730a
51. Ahmed AM, El-Shamaa MF. Asymptomatic cardiac involvement in children with systemic lupus erythematosus. *J Med Sci.* 2006;6:944-9. doi: 10.3923/jms.2006.944.949
52. Cerveri I, Fanfulla F, Ravelli A, et al. Pulmonary function in children with systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 1996;51:424-8. doi: 10.1136/thx.51.4.424
53. Al-Abbad AJ, Cabral DA, Sanatani S, et al. Echocardiography and pulmonary function testing in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10:32-7. doi: 10.1191/096120301669980721
54. El-Dessoky El Shahawy E, Mosby AF, Algoubashy AA, et al. pleuropulmonary manifestations in juvenile onset systemic lupus erythematosus: assessment by pulmonary function tests and multidetector computed tomography. *Egypt Rheumatologist.* 2011;33:163-9. doi: 10.1016/j.ejr.2011.06.001
55. Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, et al. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 1998;132:109-16. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70494-9
56. Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, et al. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: a study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus.* 1998;7:545-50. doi: 10.1191/096120398678920631
57. 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
58. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:4135-42. doi: 10.1002/art.34661
59. Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, et al. Validation of the systemic lupus erythematosus responder index for use in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:401-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202376
60. Mina R, Klein-Gitelman MS, Ravelli A, et al. Inactive disease and remission in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2012;64:683-93. doi: 10.1002/acr.21612
61. Bertsias G, Ioannidis JP, 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. doi: 10.1136/ard.2007.070367
62. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against Rheumatism and European renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
63. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
64. 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. doi: 10.1002/art.22048
65. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, et al. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:511-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200106

66. Brunner HI, Higgins GC, Klein-Gitelman MS, et al. Minimal clinically important differences of disease activity indices in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010;62:950-9. doi: 10.1002/acr.20154
67. Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C, et al. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;49:335-41. doi: 10.1002/art.11111
68. Lattanzi B, Consolaro A, Solarì N, et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic lupus activity measure (SLAM), Systemic lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl 11):112-7. doi: 10.1002/acr.20623
69. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91.
70. Marks SD, Pilkington C, Woo P, et al. The use of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index as a valid tool in assessing disease activity in childhood-onset Systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2004;43:1186-9. doi: 10.1093/rheumatology/keh284
71. Al-Mayouf SM, Al-Hemidan AI. Ocular manifestations of SLE in children. *Saudi Med J.* 2003;24:964-6.
72. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1560-7. doi: 10.1136/ard.2007.072157
73. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118:415-22. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.017
74. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
75. Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB. Antimalarials for children: indications, toxicities, and guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 1):764-70. doi: 10.1016/0190-9622(93)70107-5
76. ACR. Position statement: screening for Hydroxychloroquine Retinopathy, 2011.
77. Stege H, Budde MA, Grether-Beck S, et al. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16:256-9. doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160604.x
78. Lawson EF, Hersh AO, Applebaum MA, et al. Self-management skills in adolescents with chronic rheumatic disease: a cross-sectional survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011;9:35. doi: 10.1186/1546-0096-9-35
79. Felsenstein S, Reiff AO, Ramanathan A. Transition of Care and Health-Related Outcomes in Pediatric-Onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1521-8. doi: 10.1002/acr.22611
80. Tucker LB, Cabral DA. Transition of the adolescent patient with rheumatic disease: issues to consider. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:661-72. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.005
81. Hersh AO, Pang S, Curran ML, et al. The challenges of transferring chronic illness patients to adult care: reflections from pediatric and adult rheumatology at a US academic center. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:13. doi: 10.1186/1546-0096-7-13
82. Falcini F, Nacci F. Systemic lupus erythematosus in the young: the importance of a transition clinic. *Lupus.* 2007;16:613-7. doi: 10.1177/0961203307078973
83. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017 Apr;76(4):639-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112. Epub 2016 Nov 1.
84. Lee S-J, Silverman E, Joanne M, Bargman JM. The role of anti-malarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:718-29. doi: 10.1038/nrneph.2011.150
85. Floris A, Piga M, Mangoni AA, et al. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediat Inflamm.* 2018;2018:3424136. doi: 10.1155/2018/3424136
86. Uribe AG, Alarcon GS, Sanchez ML, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVIII. factors predictive of poor compliance with study visits. *Arthritis Rheum.* 2004;51:258-63. doi: 10.1002/art.20226
87. Rojas-Serrano J, Cardiel MH. Lupus patients in an emergency unit. Causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. *Lupus.* 2000;9:601-6. doi: 10.1191/096120300678828785
88. Koneru S, Kocharla L, Higgins GC, et al. Adherence to medications in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:195-201. doi: 10.1097/RHU.0b013e31817a242a
89. M. R. Adherence to Pediatric Medical Regimens. Handbook of Child Psychology and developmental science. 7th ed. NY: John Wiley & Sons Inc; 2010.
90. Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2006;148:623-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.041
91. Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM, et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:712-20. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04804.x
92. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child.* 2008;93:401-6. doi: 10.1136/adc.2007.126276
93. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:413-9. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9
94. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3168-74. doi: 10.1002/art.21351
95. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus.* 2015;24:10-7. doi: 10.1177/0961203314547793
96. Баранов АА, редактор. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с системной красной волчанкой. Москва; 2015 [Baranov AA, editor. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s sistemnoy krasnoy volchankoy* [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with systemic lupus erythematosus]. Moscow; 2015 (In Russ.)].
97. Parikh S, Swaiman KF, Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus. *Pediatr Neurol.* 1995;13:198-201. doi: 10.1016/0887-8994(95)00186-J
98. Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:1536-42.
99. Turkel SB, Miller JH, Reiff A. Case series: neuropsychiatric symptoms with pediatric systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:482-5. doi: 10.1097/00004583-200104000-00018
100. Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus.* 2006;15:651-7. doi: 10.1177/0961203306070990
101. Lim LS, Lefebvre A, Benseler S, et al. Psychiatric illness of systemic lupus erythematosus in childhood: spectrum of clinically important manifestations. *J Rheumatol.* 2013;40:506-12. doi: 10.3899/jrheum.120675
102. Loh WF, Hussain IM, Soffiah A, et al. Neurological manifestations of children with systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia.* 2000;55:459-63.

103. 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
104. Brunner HI, Jones OY, Lovell DJ, et al. Lupus headaches in childhood-onset systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity as measured by the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) and disease damage. *Lupus.* 2003;12:600-6. doi: 10.1191/0961203303lu430oa
105. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
106. 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
107. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476
108. Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59:206-13. doi: 10.1002/art.23334
109. Dos Santos MC, Okuda EM, Ronchezel MV, et al. Verbal ability impairment in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:362-74.
110. Mortilla M, Ermini M, Nistri M, et al. Brain study using magnetic resonance imaging and proton MR spectroscopy in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:129-35.
111. Prismich G, Hilario MO, Len CA, et al. Use of single photon emission computed tomography and magnetic resonance to evaluate central nervous system involvement in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35:805-10. doi: 10.1590/S0100-879X2002000700007
112. Reiff A, Miller J, Shaham B, et al. Childhood central nervous system lupus; longitudinal assessment using single photon emission computed tomography. *J Rheumatol.* 1997;24:2461-5.
113. Russo R, Gilday D, Laxer RM, et al. Single photon emission computed tomography scanning in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1998;25:576-82.
114. Szer IS, Miller JH, Rawlings D, et al. Cerebral perfusion abnormalities in children with central nervous system manifestations of lupus detected by single photon emission computed tomography. *J Rheumatol.* 1993;20:2143-8.
115. Dong J, Li H, Wang JB, et al. Predictors for neuropsychiatric development in chinese adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32:2681-6. doi: 10.1007/s00296-011-2042-4
116. Falcini F, De Cristofaro MT, Ermini M, et al. Regional cerebral blood flow in juvenile systemic lupus erythematosus: a prospective SPECT study. Single photon emission computed tomography. *J Rheumatol.* 1998;25:583-8.
117. Mostafa GA, Ibrahim DH, Shehab AA, et al. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol.* 2010;227(1-2):195-201. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.07.014
118. Mostafa GA, Nazif HK, El-Shahawi HH, et al. Antineuronal antibodies and electroneurophysiological studies in pediatric patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:192-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00753.x
119. Papero PH, Bluestein HG, White P, et al. Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1990;8:417-24.
120. Press J, Palayew K, Laxer RM, et al. Antiribosomal P antibodies in pediatric patients with systemic lupus erythematosus and psychosis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:671-6. doi: 10.1002/art.1780390420
121. Al-Obaidi M, Saunders D, Brown S, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2449-56. doi: 10.1007/s10067-016-3376-9
122. Gulati G, Jones JT, Lee G, et al. Altered Blood-Brain Barrier Permeability in Patients with systemic lupus erythematosus: a novel Imaging Approach. *Arthritis Care Res.* 2017;69:299-305. doi: 10.1002/acr.22923
123. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Zelko F, et al. Validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2013;65:372-81. doi: 10.1002/acr.21835
124. Vega-Fernandez P, Vanderburgh White S, Zelko F, et al. Cognitive Performance scores for the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in Childhood Onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1119-274. doi: 10.1002/acr.22571
125. Thorbinson C, Oni L, Smith E, et al. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs.* 2016;18:181-95. doi: 10.1007/s40272-016-0170-8
126. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2004;63(10):1808-12. doi: 10.1212/01.WNL.0000144178.32208.4F
127. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs.* 2016;76:459-83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3
128. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(1):19-37 [Aleksееva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 1. *Voprosy Sovremennoy Peditrii.* 2018;17(1):19-37 (In Russ.)].