

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования

«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Кириллова Е.П.

Реферат на тему:

Системная красная волчанка.

Выполнила: клинический ординатор

Краханлёва Т.А.

Красноярск, 2015

Оглавление

1. Введение	3
2. Эпидемиология	4
3. Этиология и патогенез	4
4. Классификация	6
5. Клиническая картина	11
6. Осложнения	19
7. Диагностика	20
8. Дифференциальный диагноз	23
9. Лечение	24
10. Профилактика	30
11. Исходы и прогноз	31
12. Заключение	32
13. Список литературы	33

Введение

Название красная волчанка, в латинском варианте как *Lupus erythematosus*, происходит от латинского слова «люпус», что в переводе на английский «wolf» означает волк и «эритематозус» - красная. Такое название было дано заболеванию из-за того, что кожные проявления были схожи с повреждениями при укусе голодным волком. Врачам этот недуг известен с 1828г, после описания французским дерматологом Biett кожных признаков. Спустя 45 лет после первого описания еще один врач дерматолог Kaposhi заметил, что некоторые больные с кожными признаками заболевания имеют еще и симптомы заболевания внутренних органов. И в 1890г. известный английский врач Osler обнаружил, что красная волчанка, называемая также системной, может протекать (хотя и редко) без кожных проявлений. В 1948г. был описан феномен LE-(ЛЕ)клеток, который характеризовался обнаружением в крови осколков клеток. Это открытие позволило врачам идентифицировать многих больных с СКВ. Только в 1954г. были выявлены в крови больных СКВ определенные белки (или антитела), которые действовали против собственных клеток. Обнаружение этих белков было использовано для разработки более чувствительных тестов для диагностики СКВ.

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

КОД МКБ 10 M32. Системная красная волчанка.

Эпидемиология

Системная красная волчанка (СКВ) – наиболее часто встречающаяся патология из группы системных заболеваний соединительной ткани; поражает преимущественно девушек и молодых женщин. СКВ редко начинается у детей в дошкольном возрасте. Тем не менее 15–20% всех случаев красной волчанки развиваются в детском возрасте. Подъем заболеваемости отмечается с возраста 8–9 лет, а пик ее приходится на 14–25 лет. Среди больных в возрасте до 15 лет соотношение девочек и мальчиков составляет в среднем 4,5:1. Распространенность СКВ у детей от 1 года до 9 лет колеблется в пределах 1,0–6,2, а в 10–19 лет – от 4,4 до 31,1 случая на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость составляет в среднем 0,4–0,9 случая на 100 тыс. детского населения в год. Лица афроамериканского и азиатского происхождения болеют одинаково часто.

Этиология и патогенез

Этиология СКВ до настоящего времени остается неясной, что определяет трудности диагностики и лечения. Предполагается роль различных эндо- и экзогенных факторов. **Генетическая предрасположенность**

О роли наследственности свидетельствуют высокая частота развития СКВ в семьях больных, многократно более высокий показатель конкордантности (частота поражения обоих партнеров близнецовой пары) среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, выявление у клинически асимптомных родственников больных антинуклеарных АТ, ложноположительной реакции Вассермана и др. При наличии заболевания у матери риск развития СКВ у дочери составляет 1:40, у сына – 1:250. Носительство HLA-DR2 или HLA-DR3 независимо повышает риск развития СКВ в 2–3 раза, а наличие гаплотипов A1, B8, DR3 определяет 10-кратное повышение риска у представителей европеоидной расы. СКВ связана с генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента (C1q, C2, C4), а также ассоциируется с

полиморфизмом генов цитокинов (в частности, ФНО- α), генов Fc γ RIIA- и Fc γ RIIIA- рецепторов, связывающих подклассы IgG и др.

Гормональные факторы

Среди пациентов с СКВ преобладают женщины. У девочек-подростков начало заболевания связано с наступлением менархе, активность заболевания повышается во время беременности и после родов. Это связывают с различным воздействием половых гормонов на иммунный ответ (эстрогены способствуют повышению синтеза антител, а андрогены снижают образование антител и подавляют клеточные реакции). У женщин репродуктивного возраста с СКВ наблюдаются пониженные уровни тестостерона, прогестерона и высокий – эстрогенов; у больных обоих полов повышен уровень пролактина и понижен – дегидроэпиандростерона. **Факторы внешней среды**

Первостепенное значение имеет инсоляция. Ультрафиолетовое облучение (УФО) способно изменять антигенные свойства ДНК клеток кожи, индуцируя развитие аутоиммунных реакций у предрасположенных индивидуумов, а также усиливает высвобождение интерлейкинов (ИЛ) 1, 3, 6 и ФНО- α , способствуя развитию локального воспаления.

Инфекция

Имеется ряд косвенных подтверждений возможной пусковой роли некоторых вирусов, в том числе так называемых медленных вирусов (ретровирусов), в развитии патологического процесса. При СКВ нарушается иммунная регуляция, что сопровождается утратой иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитием аутоиммунного ответа с продукцией широкого спектра АТ, в первую очередь к хроматину (нуклеосоме) и его отдельным компонентам, нативной ДНК и гистонам. Фундаментальным звеном патогенеза СКВ являются генетически детерминированные или индуцированные дефекты апоптоза, способствующие высвобождению нуклеосом из клеток, персистированию и экспансии аутореактивных клонов Т- и В-клеток, что приводит к активации поликлональных В-лимфоцитов и формированию Т-зависимого иммунного ответа на аутоантигены. Среди широкого спектра АТ

основная роль принадлежит АТ к ДНК, которые образуют с антигенами циркулирующие иммунные комплексы. Они откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов разных органов, вызывая воспалительную реакцию, активируя комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождение кининов, простагландинов и других повреждающих факторов и, как следствие, повреждение тканей различных органов и систем. Системное иммунное воспаление при СКВ также может быть связано с цитокинзависимым (ИЛ-1 и ФНО- α) повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов и системы комплемента, что имеет большое значение в поражении органов, недоступных для иммунных комплексов, например ЦНС.

Классификация.

Активность

- **Высокая активность (III степень):**

- высокая лихорадка;
- выраженные изменения со стороны внутренних органов (нефрит с нефротическим синдромом (НС), эндомиокардит, экссудативный перикардит и/или плеврит), тяжелое поражение ЦНС, кожи (дерматит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит);
- СОЭ более 45 мм/ч; – АНФ и АТ к ДНК в высоком титре;
- значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов C3, C4).

«Волчаночный криз»:

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

- **Умеренная активность (II степень)**

- лихорадка обычно субфебрильная;
- полиартралгии или полиартрит;
- дерматит;
- умеренная реакция со стороны серозных оболочек;
- нефрит без нефротического синдрома и нарушения почечных функций;
- СОЭ повышена в пределах 25-45 мм/час;
- АНФ, АТ к ДНК, ЦИК в умеренном титре.
- Низкая активность (I степень):
- общее состояние больных обычно не нарушено;
- лабораторные показатели изменены мало;
- признаки поражения внутренних органов определяются только при комплексном инструментальном обследовании;
- отмечаются неяркие проявления кожного и суставного синдромов.
- Ремиссия:
- отсутствие у больного клинических и лабораторных признаков активности процесса.

Для более точной оценки состояния пациентов при динамическом наблюдении используют различные балльные индексы.

Оценка активности СКВ Оценка врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале. Индексы активности:

- SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index);
- SLAM (The Systemic Lupus Activity Measure);
- BILAG (The British Isles Lupus assessment Group Index);

- ECLAM (The European Consensus Lupus Activity Measured) .

В педиатрической ревматологии чаще используются шкалы SLEDAI и BILAG. Оценка повреждения внутренних органов и систем Индекс органного повреждения (SLICC/ACR Damage Index).

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

1. Общие проявления (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)

Лихорадка	Утренняя температура выше 37,5оС, не связанная с инфекцией
Усталость	Субъективное ощущение повышенной утомляемости

2. Суставные проявления (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)

Артрит	Неэрозивный артрит с поражением двух и более периферических суставов (запястья, дистальных или проксимальных межфаланговых суставов, пястно-фаланговых суставов)
Артралгии	Локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов)

3а. Активные кожно-слизистые проявления

Эритематозная сыпь в скуловой области	Фиксированная эритема – плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область
Генерализованная сыпь	Пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств. Может быть на любом участке тела вне зависимости от пребывания на солнце
Дискоидная сыпь	Эритематозная или депигментированная

	возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой
Кожный васкулит	Включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания
Язвы ротовой полости	Язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом

3б. Развитие кожно-слизистых проявлений ($\times 1$ балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; если отмечается нарастание выраженности признаков после последнего наблюдения - $+ 1$ балл)

4. Миозит ($\times 2$ балла, если подтвержден повышенными уровнями КФК и/или ЭМГ, или гистологическим исследованием)

5. Перикардит ($\times 1$ балл, если подтвержден с помощью ЭКГ или ЭхоКГ, или выслушивается шум трения перикада при аускультации)

6. Кишечные проявления (любые из перечисленных ниже $\times 2$ балла)

Васкулит кишечника	Очевидные признаки острого васкулита кишечника
Асептический перитонит	Выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции

7. Легочные проявления (любые и перечисленных ниже $\times 1$ балл)

Плеврит	Адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически)
Пневмонит	Единичные или множественные затемнения на рентгенограмме, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией
Прогрессирующая одышка	-

8. Психоневрологические проявления (любые из следующих × 2 балла)

Головная боль/мигрень	Недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, малочувствительная к анальгетикам, но чувствительная к кортикостероидам
Эпиприступы	Малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не являющиеся следствием побочного действия лекарств и метаболических нарушений
Инсульт	-
Энцефалопатия	Снижение памяти, ориентации, восприятия, способности к счету
Психозы	При отсутствии действия лекарств

9а. Почечные проявления (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)

Протеинурия	Суточная протеинурия более 0,5 г/сут
Мочевой осадок	Эритроцитурия, цилиндрурия
Гематурия	Макроскопическая или микроскопическая
Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина	-

9б. Развитие почечных проявлений (× 2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек выявляют вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением)

10. Гематологические признаки (любые из перечисленных ниже × 1 балл)

Негемолитическая	Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная
------------------	---

анемия	анемия без ретикулоцитоза)
Гемолитическая анемия	Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом
Лейкопения	Менее 3500, или лимфопения менее 1500 в мкл
Тромбоцитопения	Менее 100 000 в мкл

11. СОЭ > 25 мм/час при отсутствии других причин

12. Гипокомплементемия (любые из перечисленных ниже × 1 балл)

СЗ	Радиальная диффузия или нефелометрия
СН50	Стандартный гемолитический метод

12б. Развивающаяся гипокомплементемия (× 1 балл при значительном снижении уровня комплемента (С4) по сравнению с последним наблюдением

Финальный счет _____

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

Клиническая картина

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

Общие проявления

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

Поражение кожи и ее придатков

Наблюдается у 80–95% детей.

Волчаночная «бабочка» отмечается у 80% детей, из них у 40% – уже в дебюте заболевания. Представляет собой симметричные эритематозные высыпания на коже лица. Располагается на скуловой области и переносице. Может распространяться на кожу лба, подбородка, свободного края ушной раковины и ее мочки.

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

Дискоидные очаги – эритематозные высыпания с гиперемизированными краями и депигментацией в центре, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией. Локализуются преимущественно на коже волосистой части головы, лица, шеи; наблюдаются обычно при хроническом течении СКВ.

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

Капиллярит – отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях и подошвенной поверхности стоп. Наблюдается у большинства детей в остром периоде заболевания.

Геморрагические высыпания – петехиальные или пурпурозные элементы, обычно располагаются симметрично на коже дистальных отделов конечностей.

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

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

Алопеция характерна для больных СКВ. Истончение и повышенное выпадение волос приводит к гнездному или диффузному облысению. По краю

ростовой зоны надо лбом у больных нередко располагаются «столбики», образовавшиеся из обломанных волос. Возможно выпадение бровей и ресниц.

Неспецифические кожные высыпания наблюдаются у больных при высокой активности СКВ; представлены всеми основными морфологическими видами кожных элементов – от пятнисто-папулезных до буллезных. Располагаются симметрично, причем на разных участках кожи одновременно могут наблюдаться различные элементы. В активном периоде заболевания также часто наблюдаются ксеродермия, деформация и ломкость ногтей.

Поражение слизистых оболочек

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

Волчаночная энантема – эритематозно-отечные пятна с четкими границами и иногда с эрозивным центром. Пятна располагаются в области твердого нёба. По периферии пятен нередко образуются телеангиэктазии.

Афтозный стоматит – безболезненные эрозивные или (реже) более глубокие язвенные очаги с кератотическим ободком и интенсивной эритемой. Располагаются преимущественно на внутренней поверхности щек и деснах.

Хейлит – поражение красной каймы губ – проявляется подчеркнутостью ободка по краю губы, отечностью, гиперемией. Чаще поражается нижняя губа. Формируются трещинки, эрозии или язвочки, покрытые серозными или серозно-кровянистыми корочками с последующим развитием рубцовой атрофии.

Поражение суставов

У 90% заболевших наблюдаются артралгии в крупных и мелких суставах конечностей, артрит. Артрит может носить острый, подострый и хронический характер. Для острого артрита типично множественное и чаще симметричное поражение суставов. Наиболее часто поражаются проксимальные межфаланговые суставы кистей, коленные, голеностопные и локтевые суставы. Характерны выраженные периартикулярные реакции, болевые контрактуры. Симптомы быстро исчезают после начала лечения ГК.

Подострый артрит характеризуется длительным, волнообразным и нередко прогрессирующим течением. Пораженные суставы болезненны, экссудативные

изменения в них умеренные; ограничение функции – преходящее, утренняя скованность – непродолжительная.

При хроническом артрите формируется веретенообразная деформация проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей. При рентгенологическом исследовании диагностируют остеопороз.

Поражение костей

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

Поражение мышц

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

Поражение серозных оболочек

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

Плеврит – симметричный, чаще сухой. При высокой активности заболевания может носить экссудативный характер. Протекает бессимптомно, но может проявляться сухим кашлем, болями в грудной клетке. При аускультации выявляется шум трения плевры.

Перикардит у детей наблюдается чаще, чем у взрослых. В большинстве случаев протекает без яркой клинической манифестации и обнаруживается только при ЭхоКГ (утолщение и сепарация листков эпи- и перикарда). При высокой активности заболевания сопровождается скоплением экссудата; в отдельных

случаях при появлении массивного выпота может возникнуть угроза тампонады сердца.

Асептический перитонит сопровождается клинической картиной острого живота. Отмечается ограниченное поражение брюшины (перигепатит, периспленит). Могут наблюдаться боли в подреберье.

Поражение респираторного тракта

Наблюдается у 10–30% заболевших.

Острый волчаночный пневмонит развивается при высокой активности заболевания. Клинически проявляется кашлем, одышкой, акроцианозом, ослаблением дыхания и возникновением хрипов в легких. При рентгенографии: симметрично расположенные инфильтративные тени в легких, дисковидные ателектазы, плевродиафрагмальные спайки.

Хроническое интерстициальное поражение легких клинически проявляется признаками медленно прогрессирующей дыхательной недостаточности. При рентгенографии: усиление и деформация интерстициального рисунка.

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

Легочная гипертензия формируется в рамках антифосфолипидного синдрома (АФС), у детей наблюдается редко.

Тромбоз сосудов и инфаркт легких наблюдаются у детей крайне редко.

Поражение сердца

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

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

Эндокардит в последние годы наблюдается реже. Выявляют вальвулит митрального, реже – аортального или трехстворчатого клапанов, или его исходы в виде уплотнения створок. Формирование пороков сердца не характерно и встречается крайне редко.

Атипичный бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса – специфичный признак СКВ. Характеризуется образованием бородавчатых наложений диаметром 1–4 мм в участках мелких изъязвлений эндокарда. Возможны появление мелких перфораций створок клапанов и разрыв хорд: при ЭхоКГ в этих случаях выявляют вегетации на клапанах. Наблюдается нечасто.

Коронарит у детей наблюдается редко. Протекает бессимптомно, диагностируется на основании инструментального обследования. В редких случаях развиваются аневризмы коронарных артерий.

Поражение почек

Нефрит при СКВ клинически диагностируют у 70–75 % детей. У большинства больных он развивается в течение первых 2 лет с момента начала заболевания, а примерно у 1/3 – уже в его дебюте.

По классификации ВОЗ выделяют 6 типов поражения почек при СКВ

Классификация поражения почек при СКВ (ВОЗ)

Тип	Описание	Клинико-лабораторные проявления
I тип	Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии	Отсутствуют
II тип А	Мезангиальный гломерулонефрит (ГН) с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной	Отсутствуют

	микроскопии)	
II тип В	Мезангиальный ГН (различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии)	Протеинурия < 1 г/сут Эритроциты 5-15 в п/зр
III тип	Очаговый пролиферативный ГН (активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50% клубочков)	Протеинурия < 2 г/сут Эритроциты 5-15 в п/зр
IV тип	Диффузный пролиферативный ГН (те же изменения, что в классе III с вовлечением более 50% клубочков)	Протеинурия > 2 г/сут Эритроциты > 20 в п/зр АГ Почечная недостаточность
V тип	Мембранозный ГН (равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов)	Протеинурия > 3,5 г/сут Скудный мочевой осадок
VI тип	Хронический гломерулосклероз (диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклерроз)	АГ Почечная недостаточность

Поражение желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

Поражение нервной системы

Диагностируется у 30–50% детей.

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

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

Головная боль может носить мигреноподобный характер и быть единственным проявлением СКВ.

Судорожный синдром – генерализованные эпилептиформные припадки.

Хорея односторонняя или генерализованная.

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

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

Внутримозговые кровоизлияния.

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

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

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

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

Поражение органа зрения

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

Антифосфолипидный синдром

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

Осложнения

Мочевыделительная система: артериальная гипертензия, почечная недостаточность.

Сердечно-сосудистая система: атеросклероз, кардиомиопатия.

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

Скелетно-мышечная система: остеопороз, компрессионные переломы.

Орган зрения: катаракта, глаукома, слепота.

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

Диагностика

Лабораторные исследования

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

Биохимические и иммунологические исследования крови:

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

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

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

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

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

Антифосфолипидные антитела (АТ к кардиолипину, АТ к β 2-гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт) обнаруживаются у 50–60% детей с СКВ и, как и ложноположительная реакция Вассермана, являются серологическими маркерами вторичного АФС.

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

Снижение общей гемолитической активности комплемента (СН50) и его компонентов (С3, С4) обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита, в отдельных случаях может быть следствием генетически детерминированного дефицита.

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

Инструментальные исследования

ЭКГ: признаки ишемии миокарда.

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

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

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

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

КТ и МРТ головного мозга: кровоизлияния, инсульт.

Двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия: снижение минеральной плотности костной ткани.

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

Колоноскопия: неспецифическое воспаление кишечника.

Электромиография (по показаниям): миозит.

Критерии диагностики

Для установления диагноза СКВ наиболее широко используют классификационные критерии Американской коллегии ревматологии.

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

Критерии	Определение
1. Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема: плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки
2. Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическим нарушением и фолликулярными пробками; на старых очагах могут встречаться атрофические рубчики
3. Фотосенсибилизация	Кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию, по данным анамнеза или наблюдениям врача
4. Язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, выявляет врач при осмотре
5. Артрит	Неэрозивный артрит ≥ 2 периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом
6. Серозит	Плеврит (плевральные боли в анамнезе, шум трения плевры при аускультации, плевральный выпот) и/или Перикардит (шум трения перикарда, выпот в перикарде, ЭКГ-признаки)
7. Поражение почек	Стойкая протеинурия $> 0,5$ г/сут или Цилиндрурия (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, смешанные цилиндры)
8. Неврологические нарушения	Судороги или психоз, не связанные с приемом лекарств или метаболическими нарушениями, вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
9. Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Лейкопения ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$) при 2-х или более определениях Лимфопения ($< 1,5 \times 10^9/\text{л}$) при 2-х или более исследованиях

	Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с приемом лекарств
10. Иммунные нарушения	Антитела к нативной ДНК в повышенных титрах Наличие антител к Sm-антигену Наличие АФЛ: 1) повышенный титр АКЛ (IgM или IgG); 2) выявление волчаночного антикоагулянта стандартным методом; 3) ложноположительная реакция Вассермана в течение не менее 6 мес при отсутствии сифилиса, подтвержденном с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы или в тесте абсорбции флюоресцирующих антитрепонемных антител
11. Антиядерный фактор (антиядерные антитела)	Повышение титра АНФ в тесте иммунофлюоресценции или в другом сходном тесте, не связанном с приемом лекарств, способных вызывать лекарственную волчанку

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

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить со следующими заболеваниями: ревматические болезни (системный ЮИА, ювенильный дерматомиозит, острая ревматическая лихорадка, болезнь Шенлейна–Геноха, первичный АФС, узелковый полиартериит, микроскопический полиангиит, системный склероз и др.), гематологические заболевания (гемолитическая анемия, идиопатическая

тромбоцитопеническая пурпура), лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома), инфекции (боррелиоз, или болезнь Лайма), вирусные гепатиты В и С с внепеченочными проявлениями, туберкулез, сифилис, иерсиниоз, ВИЧ-инфекция и др.), воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит с системными проявлениями, болезнь Крона), болезни почек (гломерулонефрит и др.), инфекционный эндокардит, лекарственная волчанка и паранеопластический волчаночно-подобный синдром.

Лечение

Немедикаментозное лечение

- **Режим**

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

- **Диета**

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

- **Лечебная физкультура (ЛФК)**

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

Хирургическое лечение

Показания:

- Протезирование суставов в случае развития асептического некроза кости.

- Трансплантация почек при отсутствии восстановления функции почек через 2 года от начала гемодиализа при нефропатии.

Медикаментозное лечение

Глюкокортикоиды

- при высокой и кризовой активности СКВ доза преднизолона внутрь составляет 1 (1,5) мг/кг/сут (не более 70-80 мг/сут); длительность приема максимальной дозы составляет 8-10 недель, затем дозу постепенно медленно снижают до поддерживающей (0,2-0,3 мг/кг массы тела в сутки), длительность приема составляет несколько лет. При развитии обострения заболевания доза преднизолона может повышаться до максимальной;
- при умеренной активности СКВ - 0,7—1,0 мг/кг/сут, длительность приема – 6-8 недель с постепенным снижением дозы до поддерживающей (0,2-0,3 мг/кг массы тела в сутки); длительность приема – несколько лет;
- при низкой активности СКВ - 0,3—0,5 мг/кг/сут, длительность приема – 4-6 недель, затем дозы снижается до поддерживающей 0,2-0,3 мг/кг массы тела в сутки.

Пульс-терапия ГК

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

Цитотоксические и нецитотоксические средства (ЦС)

Показания:

- высокоактивный нефрит;
- тяжелое поражение ЦНС;
- резистентность к предшествующей терапии ГК;

- необходимость усиления иммуносупрессивной терапии при наличии выраженных побочных эффектов ГК;
- реализация стероидосберегающего эффекта;
- поддержание более стойкой ремиссии.

Циклофосфамид (ЦФ)

При СКВ высокой активности, волчаночном нефрите, поражении ЦНС, полисерозите, рефрактерном к ГК, применяют циклофосфамид (ЦФ) в дозе 1,0–2,5 мг/кг массы тела в сутки *per os* в течение нескольких месяцев или в виде пульс-терапии в дозе 0,5 (0,75–1,0) г/м² поверхности тела 1 раз в месяц с дальнейшим увеличением промежутка между инфузиями.

Азатиоприн

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

Циклоспорин

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

Препараты микофеноловой кислоты

Микофенолата мофетил в дозе 600 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки или микофеноловую кислоту в дозе 450 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки применяют при невозможности проводить лечение ЦФ в связи с развитием побочных эффектов или нежеланием пациента, а также:

- для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии волчаночного нефрита;

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

Метотрексат (МТ)

Метотрексат в дозе 7,5–10,0 мг/м² поверхности тела в неделю per os в течение 6 мес и более используют при нетяжелых «непочечных» вариантах СКВ с резистентным кожным и мышечно-суставным синдромами для более быстрого достижения ремиссии и снижения дозы ГК. Для профилактики дефицита фолиевой кислоты рекомендуется ее постоянный прием во время лечения метотрексатом.

Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин и хлорохин)

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

Иммуноглобулин человеческий нормальный

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

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

При СКВ высокой активности с поражением почек, ЦНС, легочным васкулитом, тромбоцитопенией, резистентной к стандартной комбинированной терапии, применяются генно-инженерные биологические препараты: химерные моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам – ритуксимаб в дозе 375 мг/м²

поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м² поверхности тела дважды с интервалом 14 дней.

Препараты, оказывающие влияние на микроциркуляцию

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

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

Показания:

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

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

Показания:

- катастрофический антифосфолипидный синдром.

Дозировка: препарат (алпростадил) вводят в 2 приема, суточная доза составляет 6 нг/кг/час. Препарат вводится только через инфузомат, со скоростью не менее 50-75 мл/час, не менее 2-х часов. Длительность терапии составляет 14 дней, затем

доза препарата снижается до 3 нг/кг/час в течение 3-х дней, после чего проводится отмена препарата. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата необходимо осуществлять под контролем ЭКГ (монитор).

Актовегин – является гемодериватом, положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, приводит к стабилизации клеточных мембран при ишемии, обладает антигипоксическим действием.

Показания:

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

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

Низкомолекулярные гепарины – высокоэффективные антитромботические и слабые противесвертывающие средства прямого действия; компенсируют процессы гиперкоагуляции. Оказывают немедленное, выраженное и пролонгированное антитромботическое действие. Противосвертывающий эффект обусловлен, в первую очередь, связыванием антитромбина плазмы и ингибированием фактора Ха. Обладает высоким отношением анти-Ха-факторной к анти-IIa-факторной активности. Незначительно ингибирует образование тромбина. Возможно, действует также на сосудистую стенку и систему фибринолиза. Низкомолекулярный гепарин мало влияет на первичный гемостаз, адгезию и агрегацию тромбоцитов, является слабым антикоагулянтом - оказывает незначительное влияние на коагуляционные тесты, обладает минимальным геморрагическим эффектом. В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияет на время кровотечения, время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Режим дозирования: 65-85 МЕ на кг массы тела в сутки; вводят строго подкожно: для этого необходимо приподнять (не сдавливая) складку кожи между пупком и гребнем подвздошной кости (передне-латеральные области живота, попеременно

в левую и правую), вертикально ввести иглу, провести пробную аспирацию, чтобы убедиться в том, что игла не попала в кровеносный сосуд. Складку кожи не расправляют до конца проведения инъекции. Кроме этого, в исключительных случаях можно проводить инъекции в верхнюю область плеча и в верхнюю область бедра. После инъекции место введения нельзя растирать.

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

Показания:

- катастрофический антифосфолипидный синдром при СКВ.

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

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

Профилактика

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

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

- диспансерное наблюдение;

- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция;
- обеспечение охранительного режима (ограничение психо-эмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);
- предохранение от инсоляции и применения УФО (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- индивидуальный подход к вакцинации (вакцинация детей может проводиться только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении по индивидуальному графику); введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

Исходы и прогноз

Течение болезни обычно волнообразное, с чередованием периодов обострений и ремиссий. В целом СКВ у детей отличается более острым началом и течением, более ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых. При раннем установлении диагноза и длительном лечении 5-летняя выживаемость больных СКВ составляет 95–100%, 10-летняя – более 80%.

Прогностически неблагоприятные факторы: мужской пол; начало заболевания в возрасте до 20 лет; нефрит в дебюте заболевания; диффузный пролиферативный нефрит (IV класс); атрофия канальцев в биоптатах; снижение клиренса креатинина; выявление фибриноидного некроза; интерстициальный фиброз; артериальная гипертензия; высокие титры АТ к ДНК и низкая

концентрация С3; наличие волчаночного антикоагулянта, криоглобулинемии; присоединение инфекции; поражение ЦНС; значительное повышение индекса SLICC/ACR Damage Index с 1-го по 3-й годы болезни; тромбоз.

Заключение

СКВ – многоликое заболевание. Несмотря на огромное количество исследований, болезнь продолжает оставаться загадкой. Атипичные варианты дебюта и течения, непредсказуемость развития обострений и ремиссий, резистентность даже к агрессивным методам лечения, обширный спектр сопутствующей патологии – вот далеко не весь перечень проблем, с которыми приходится сталкиваться при ведении больных СКВ. Современная тактика при СКВ должна включать не только раннюю диагностику и назначение адекватной терапии, но и поиск возможных клинико-лабораторных предикторов обострений и неблагоприятного исхода, профилактику осложнений самого заболевания и проводимого лечения, что будет способствовать улучшению качества жизни больных.

Список литературы

1. Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с системной красной волчанкой // Министерство здравоохранения Российской Федерации Союз Педиатров России 2015г
2. Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И., Юнусова Е. И., Гараева З. Ш. Красная волчанка // Журнал «Лечащий врач» № 7 2015г
3. Козловская Н. Л., Захарова Е. В., Коротчаева Ю. В. Проект национальных рекомендаций по диагностике и лечению нефрита при СКВ // Научное общество нефрологов России 2014г
4. Асеева Е. А., Соловьев С. К., Насонов Е. Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки // Журнал «Научно-практическая ревматология» №2 2013г
5. Клюквина Н. Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения // Журнал «Современная ревматология» №4 2011г
6. Решетняк Т. М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки // Ассоциация ревматологов России 2013г. с дополнениями от 2016г.