

## Клинические рекомендации

DOI: 10.15690/vsp.v17i2.1877

**Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1, 2</sup>, И.П. Никишина<sup>3</sup>, Р.В. Денисова<sup>4</sup>, Н.С. Подчерняева<sup>2</sup>, О.А. Сухоруких<sup>4</sup>, Л.С. Шубина<sup>4</sup>, В.Г. Часнык<sup>5</sup>, М.М. Костик<sup>5</sup>**<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2<sup>#</sup>

**Контактная информация:**

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-02-97, **e-mail:** alekatya@yandex.ru**Статья поступила:** 07.02.2018 г., **принята к печати:** 26.04.2018 г.

В статье изложены современные представления о лечении системной красной волчанки (СКВ). Подробно освещены вопросы ведения пациентов с СКВ в условиях иммуноподавляющей и генно-инженерной терапии. Также отражены аспекты реабилитации, профилактики обострений и диспансерного наблюдения детей с СКВ. Отображены критерии оценки качества медицинской помощи детям с СКВ. Отдельно представлена детальная информация о системной красной волчанке для пациентов с СКВ и их родителей.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, дети, лечение, профилактика, диспансерное наблюдение.

**(Для цитирования:** Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С., Сухоруких О.А., Шубина Л.С., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 110–125. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877)

**ЛЕЧЕНИЕ<sup>1</sup>**

Для определения уровня достоверности доказательств (УДД) использовали Шкалу определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (табл. 1).

Выбор тактики лечения пациента рекомендуется основывать на результатах мониторинга активности заболевания, оценке степени повреждения органов, наличии сопутствующих заболеваний (уровень достоверности доказательств 5\*).

<sup>#</sup> Федеральные клинические рекомендации размещены на сайте [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_skv.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_skv.pdf)<sup>1</sup> Связанные документы: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. № 441н «Об утверждении Порядка медицинской помощи детям по профилю ревматология» (зарегистрирован в Минюсте РФ 25 декабря 2012, рег. № 26370); Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 октября 2015 г. № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (зарегистрирован в Минюсте РФ 12.11.2015, рег. № 39696); Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 октября 2015 г. № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» (зарегистрирован в Минюсте РФ 23 октября 2015, рег. № 39438).<sup>\*</sup> Возможно определение уровня GPP при достижении консенсуса Рабочей группой. GPP (Good Practice Points) — индикаторы доброкачественной практики: рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов Рабочей группы по разработке рекомендаций.**Ekaterina I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, Tatiana M. Dvoryakovskaya<sup>1, 2</sup>, Irina P. Nikishina<sup>3</sup>, Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Nadezhda S. Podchernyaeva<sup>2</sup>, Ol'ga A. Sukhorukikh<sup>4</sup>, Lyubov' S. Shubina<sup>4</sup>, Vyacheslav G. Chasnyk<sup>5</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>5</sup>**<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russian Federation<sup>5</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 2

The article presents modern ideas about the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). The details of the management of patients with SLE during immunosuppressive and genetically engineered therapy is given. The article also reflects the aspects of rehabilitation, prevention of exacerbations, and follow-up care of children with SLE. The criteria for assessing the quality of medical care for children with SLE are presented. The detailed information on systemic lupus erythematosus for patients with SLE and their parents is outlined specifically.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, children, treatment, prevention, follow-up care.

**(For citation:** Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatiana M., Nikishina Irina P., Denisova Rina V., Podchernyaeva Nadezhda S., Sukhorukikh Ol'ga A., Shubina Lyubov' S., Chasnyk Vyacheslav G., Kostik Mikhail M. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 110–125. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877)

**Таблица 1.** Шкала определения уровня достоверности доказательств (УДД) для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

**Table 1.** Scale for determining the levels of evidence (LE) for medical, rehabilitation, preventive interventions

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований (по убыванию УДД от 1 до 5)
1	Наиболее достоверные доказательства: систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Назначение или коррекция лекарственной терапии**

Дозы, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения системной красной волчанки (СКВ), представлены в табл. 2.

Всем больным СКВ с умеренно выраженной лихорадкой и/или поражением опорно-двигательного аппарата рекомендуется назначение нестероидных противовоспа-

лительных препаратов [1] (уровень достоверности доказательств 3).

Всем пациентам с СКВ при наличии признаков низкой активности заболевания рекомендуется монотерапия преднизолоном\*\* перорально для индукции ремиссии (уровень достоверности доказательств 5). Преднизолон назначают в начальной дозе 0,25–0,75 мг/кг в сутки. Длительность приема — 4–6 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей

**Таблица 2.** Дозы, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения системной красной волчанки

**Table 2.** Doses, side effects and algorithm for managing patients during therapy with immunosuppressive drugs used to treat systemic lupus erythematosus

Критерий	Препарат			
	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мифетил	Метотрексат
Доза	2–3 мг/кг 1 раз в день перорально 2–3 мес; 0,5–1,0 г/м <sup>2</sup> в/в ежемесячно	1–3 мг/кг 1 раз в день перорально в течение 1 года и более	600 мг/м <sup>2</sup> дважды в день	10–15 мг/м <sup>2</sup> в неделю перорально или подкожно
Побочные эффекты	Лейкопения; геморрагический цистит; обратимая алоpecia; бесплодие; лейкемия, лимфома, переходноклеточная карцинома мочевого пузыря	Диспепсические явления; гепатотоксичность; сыпь; лейкопения	Супрессия костного мозга; острая диарея; легочный фиброз	Миелотоксичность и интерстициальный пневмонит (снижение риска при приеме фолиевой кислоты), обратимое повышение трансаминаз, фиброз печени
Кумулятивная токсическая доза	Не описаны для онкологии; 500 мг/кг для азооспермии	Не описаны	Не описаны	Не описаны
Клинический мониторинг	Еженедельный ОАК на время проведения терапии (обычно 2–3 мес); исходная и ежемесячная оценка функции почек и печени. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5×10 <sup>9</sup> /л, тромбоцитопении < 150×10 <sup>9</sup> /л или гематурии. ОАК на 10-й день при внутривенном введении. Снизить дозу при почечной или печеночной недостаточности до 250–300 мг/м <sup>2</sup>	Еженедельный ОАК в течение 1 мес, затем каждые 3 мес. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5×10 <sup>9</sup> /л, тромбоцитопении < 150×10 <sup>9</sup> /л	Каждые 2 нед ОАК в течение 2 мес, затем ежемесячно. Основные показатели функции печени и почек ежемесячно до нормализации состояния. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5×10 <sup>9</sup> /л, тромбоцитопении < 150×10 <sup>9</sup> /л либо при значительных побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта	Исходно рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, ОАК и печеночные показатели, затем ОАК и печеночные показатели каждые 2 нед. Временная отмена и/или снижение дозы при повышении печеночных ферментов выше референтных значений, числе нейтрофилов < 1,5×10 <sup>9</sup> /л, тромбоцитов < 150×10 <sup>9</sup> /л или их быстрым снижении; при развитии инфекций или диспепсических явлениях (тошнота, рвота, диарея)

Примечание. ОАК — общий анализ крови.

Note. OAK — complete blood count.

\*\* Лекарственный препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема — несколько лет.

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

Всем пациентам с СКВ при наличии признаков умеренной активности заболевания рекомендуется назначение монотерапии преднизолоном\*\* перорально для индукции ремиссии (уровень достоверности доказательств 5). Начальная доза преднизолона — 0,7–1,0 мг/кг в сутки. Длительность приема — 6–8 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема — несколько лет.

Всем больным СКВ с резистентными к терапии преднизолоном кожным и мышечно-суставным синдромами при нетяжелых, непечечных вариантах СКВ для более быстрого достижения ремиссии, а также стероидсберегающего эффекта и поддержания ремиссии в сочетании с преднизолоном для приема внутрь рекомендуется применение метотрексата\*\*, # (уровень достоверности доказательств 5). Метотрексат применяется в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> (0,5–1 мг/кг) подкожно еженедельно.

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

Всем пациентам с СКВ при высокой степени активности (III степень) рекомендуется назначение преднизолона\*\* перорально в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном\*\* для индукции ремиссии [2] (уровень достоверности доказательств 3).

Высокая степень активности (III степень) СКВ:

- фебрильная лихорадка;
- гломерулонефрит III–IV типа;
- нейropsychические проявления;
- кризовое течение СКВ;
- выраженный серозит;
- поражение легких;
- полимиозит, СОЭ > 45 мм/ч;
- антиядерный фактор и антитела к ДНК в высоком титре;
- значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов С3, С4.

Преднизолон для приема внутрь применяют в дозе 1,5–2 мг/кг в сутки (70–80 мг/сут); длительность приема максимальной дозы составляет 6–8 нед. В течение 3 мес дозу преднизолона постепенно снижают до 30 мг/сут. После этого снижение суточной дозы преднизолона проводится медленнее. Обострение обычно развивается при достижении дозы 25–20 мг/сут. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей 0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема составляет несколько лет. При развитии обострения заболевания доза преднизолона может повышаться до максимальной.

Метилпреднизолон применяется в дозе 10–30 мг/кг на введение в течение 3–5 последовательных дней.

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

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

Всем пациентам с СКВ с люпус-нефритом III–V класса рекомендуется назначение азатиоприна в составе комбинированной поддерживающей терапии [3] (уровень достоверности доказательств 2). Азатиоприн назначается в дозе 1–3 мг/кг в сутки (максимальная доза 150 мг/сут).

Всем пациентам с СКВ с церебральными, кожными проявлениями СКВ, люпус-нефритом II класса, а также в нетяжелых случаях СКВ рекомендуется назначение азатиоприна в составе комбинированной поддерживающей терапии [4] (уровень достоверности доказательств 3). Азатиоприн назначается в дозе 1–3 мг/кг в сутки (максимальная доза 150 мг/сут).

Всем пациентам с СКВ при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме, обусловленном мембранозным волчаночным нефритом (V класс), а также при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерном к ГКС, рекомендуется назначение циклоsporина\*\* (уровень достоверности доказательств 5). Циклоsporин применяется в дозе 2,0–5,0 мг/кг массы тела внутрь в два раза в сутки.

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

- при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или нежелании пациента;
- для поддержания ремиссии волчаночного нефрита, индуцированной циклофосфамидом;
- для индукции ремиссии и обеспечения стероидсберегающего эффекта при неэффективности циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна, циклоsporина [5] (уровень достоверности доказательств 4).

Микофенолата мофетил назначается в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза/сут, микофеноловая кислота — в дозе 450 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза/сут.

# Назначение лекарственного препарата вне зарегистрированных показаний.

## После получения информированного согласия родителей и пациентов в возрасте старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня.

Всем пациентам с СКВ в случае неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами и развитии на этом фоне геморрагического альвеолита, волчаночного нефрита, поражения центральной нервной системы (ЦНС), тромбоцитопении для индукции ремиссии рекомендуется применение преднизолона перорально, пульс-терапии метилпреднизолоном\*\*, циклофосфамида\*\*, # или других иммунодепрессантов сочетать с генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимабом\*\*, # [6, 7] (*уровень достоверности доказательств 3*). Ритуксимаб применяется в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> на введение 1 раз/нед внутривенно в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела дважды с интервалом 14 дней.

Всем пациентам с СКВ в случае неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами и развитии на этом фоне геморрагического альвеолита, пневмонита, серозита, поражения ЦНС, антифосфолипидного синдрома, тромбоцитопении, инфекционных осложнений рекомендуется применение преднизолона перорально, пульс-терапии метилпреднизолоном, циклофосфамида или других иммунодепрессантов сочетать с терапией иммуноглобулином человеческого нормального\*\*, # для индукции ремиссии [8–12] (*уровень достоверности доказательств 4*). Иммуноглобулин человеческого нормальный для лечения проявлений СКВ применяют внутривенно в дозе 1–2 г/кг массы тела на курс, для лечения инфекционных осложнений — в дозе 0,4–0,5 г/кг на курс. Контроль эффективности терапии проводится через 1 нед, 1 и 3 мес и далее каждые 6 мес. Коррекция терапии проводится при ее неэффективности и/или непереносимости на любом этапе лечения.

#### Особенности терапии иммунодепрессантами

Всем пациентам с СКВ, получающим циклофосфамид, рекомендуется назначение ко-тримоксазола# для профилактики развития пневмоцистной пневмонии (*уровень достоверности доказательств 5*). Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] применяется перорально в дозе 5 мг/кг массы тела.

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, рекомендуется проведение развернутого клинического анализа крови не реже 1 раза в 2 нед для контроля эффективности и безопасности проводимого лечения (*уровень достоверности доказательств 5*). Рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Прием ГКС перорально продолжить. Рекомендуется клинический анализ крови повторить через 1 нед; возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта или смене препарата.

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 1–2 нед, при необходимости чаще

(*уровень достоверности доказательств 5*). Рекомендуется определение следующих показателей: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, калий, натрий, ионизированный кальций, аланин- и аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза, липаза. Рекомендуется пропустить инъекцию/прием иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или аланин- и аспаратаминотрансферазы, и/или билирубина выше нормы. Прием ГКС перорально продолжить. Рекомендуется биохимический анализ крови повторить через 1 нед. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта или смене препарата.

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 2 нед (*уровень достоверности доказательств 5*). Определяются сывороточные концентрации иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G; С-реактивный белок (СРБ), антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, коплектмент, ревматоидный фактор; антитела к кардиолипину, b2-гликопротеину.

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, рекомендуется проведение развернутого клинического анализа мочи не реже 1 раза в 2 нед для контроля эффективности и безопасности проводимого лечения (*уровень достоверности доказательств 5*). Проводится всем пациентам для контроля эффективности/токсичности противоревматической терапии.

#### Особенности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, рекомендуется осуществлять лечение в условиях специализированной медицинской организации с наличием лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии (*уровень достоверности доказательств 5\**).

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб (и в сочетании с циклофосфамидом), рекомендуется назначение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм]\*\*, # для профилактики развития пневмоцистной пневмонии [13] (*уровень достоверности доказательств 5*). Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] применяется перорально в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки для профилактики пневмоцистной пневмонии на время лечения ритуксимабом, а также в течение 1 года после его отмены.

Всем пациентам с СКВ, получающими ритуксимаб, при появлении катаральных явлений, лихорадки и признаков пневмонии по компьютерной томографии рекомендуется начать внутривенное введение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм], кларитромицина\*\* и цефтриаксона\*\* (*уровень достоверности доказательств 5*). Назначение внутривенно ко-тримоксазола + триметоприма 15 мг/кг в сутки (по триметоприму), кларитромицина<sup>жк</sup>, вк 15 мг/кг в сутки и цефтриаксона<sup>жк</sup> 50–100 мг/кг

ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р).

вк Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р).



в сутки. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Проведение компьютерной томографии легких для исключения интерстициальной пневмонии; серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр; исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист; исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр; рекомендуется продолжить лечение ко-тримоксазолом + триметопримом и кларитромицином в течение 14–21 дня, цефтриаксоном — 14 дней. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не раньше чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков острой оппортунистической инфекции и окончания антибактериальной терапии.

Всем пациентам с СКВ при выявлении активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции рекомендуется назначение ацикловира\*\* 5–10 мг/кг на введение внутривенно каждые 8 ч, или ганцикловира\*\*, ВК (с 12 лет) 5 мг/кг на введение внутривенно каждые 12 ч в сочетании с человеческим нормальным внутривенным иммуноглобулином<sup>#</sup>, содержащим IgG 0,2–0,5 г/кг на курс (уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта до полного выздоровления ребенка. Прием ГКС перорально продолжить. Проводить лечение противовирусными препаратами в течение 14–21 дня. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, при выявлении снижения в сыворотке крови уровня IgG рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgG (уровень достоверности доказательств 5). Человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин назначается в дозе 2–8 мл/кг. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления уровня IgG сыворотки крови.

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, при выявлении снижения в сыворотке крови уровня иммуноглобулинов А, G, М рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgA, IgG, IgM (уровень достоверности доказательств 5). Человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин назначается в дозе 2–8 мл/кг. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Если не достигается достаточный уровень иммуноглобулинов, или происходит быстрое их понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления уровня иммуноглобулинов сыворотки крови.

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, при выявлении лейкопении и нейтропении рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (уровень достоверности доказательств 5). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим\*\*) назначается в дозе 5–10 мкг/кг в сутки подкожно при лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее  $1,5 \times 10^9$ /л. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.

Лечение антибиотиком рекомендуется проводить до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.

Всем пациентам с СКВ при развитии синдрома системного воспалительного ответа рекомендуется назначение антибактериальной терапии в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения (уровень достоверности доказательств 5). Дозировка иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения определяется из расчета 5 мл/кг. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками. Прием ГКС перорально продолжить. Возобновление терапии ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.

Всем пациентам с СКВ при развитии инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки рекомендуется проведение антибактериальной терапии (уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/прием иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками. Прием ГКС перорально продолжить. Наблюдение хирургом; проведение местной терапии (назначения хирурга). Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.

Всем пациентам с СКВ при развитии инфекции мочевыводящих путей рекомендуется назначение антибактериальных препаратов и уросептиков (уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками. Прием ГКС перорально продолжить. Проведение консультации урологом. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.

#### **Особенности лечения сопутствующих заболеваний и осложнений Туберкулез**

Всем пациентам с СКВ при назначении врачом-фтизиатром специфической противотуберкулезной терапии рекомендуется отмена терапии иммунодепрессантами и ГИБП (уровень достоверности доказательств 5). При

наличии активной болезни рекомендуется назначение ГК перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии. Назначение иммунодепрессантов и/или ГИБП рекомендуется после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра по результатам обследования в специализированном ревматологическом стационаре.

Всем пациентам с СКВ при выявлении туберкулезной инфекции без очага рекомендуется наблюдение у врача-фтизиатра (уровень достоверности доказательств 5\*). При назначении врачом-фтизиатром специфической противотуберкулезной химиотерапии рекомендуется продолжить лечение СКВ под контролем клинического и биохимического анализов крови; вопрос о назначении ГИБП решается по окончании курса специфической химиотерапии и с разрешения врача-фтизиатра по результатам обследования в специализированном ревматологическом стационаре.

### **Вирусные и бактериальные инфекции**

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, при развитии любой острой или обострении хронической инфекции рекомендуется проведение этиотропной терапии (уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Возобновление лечения иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

### **Тромбозы, некрозы, гангрены, выраженное сетчатое ливедо**

Всем пациентам с СКВ при тромбозах, некрозах, гангренах, выраженном сетчатом ливедо с целью сосудорасширяющего, антиагрегантного и ангиопротективного действия рекомендуется применение аналога естественного простагландина E1 — алпростадила\*\*, # (уровень достоверности доказательств 5). Алпростадил вводят внутривенно в дозе 3–6 мкг/кг в час в течение 12 ч. Длительность терапии составляет 14–28 дней. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение артериального давления, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата необходимо осуществлять под контролем электрокардиограммы (монитор).

Всем пациентам с СКВ при выявлении гиперкоагуляции и/или развитии тромботических осложнений рекомендуется применение низкомолекулярных гепаринов [14] (уровень достоверности доказательств 3). Низкомолекулярные гепарины применяются в дозах 65–85 МЕ на килограмм массы тела в сутки подкожно под контролем активности анти-Ха. 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.

Всем пациентам с СКВ при выявлении антифосфолипидных антител рекомендовано применение варфарина\*\* под контролем международного нормализованного отношения (МНО) для профилактики тромбозомболических осложнений [15] (уровень достоверности доказательств 2). Варфарин назначается перорально после завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений. Дозу препарата

контролируют по уровню МНО. Рекомендуемый коридор МНО составляет 2,0–2,5 [15].

Всем пациентам с СКВ для профилактики тромботических осложнений рекомендуется применение антиагрегантов [16–21] (уровень достоверности доказательств 3). Ацетилсалициловая кислота# применяется в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в день перорально, дипиридамол# — 2,5 мг/кг дважды в день перорально. Необходимо отметить, что применение вместе с ацетилсалициловой кислотой метотрексата в дозе 15 мг в неделю и более повышает гематологическую токсичность метотрексата (снижение почечного клиренса метотрексата противовоспалительными агентами и вытеснение салицилатами метотрексата из связи с протеинами плазмы крови).

### **Коксартроз**

Всем больным СКВ с 3–4-й стадией вторичного коксартроза рекомендуется проведение консультации травматологом-ортопедом для решения вопроса о хирургическом лечении (уровень достоверности доказательств 5\*).

### **Почечная недостаточность**

Всем пациентам с СКВ при развитии почечной недостаточности рекомендуется консультация врача-нефролога для определения дальнейшей тактики ведения пациента (уровень достоверности доказательств 5\*).

### **РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Для разработки программы лечебной физкультуры всем пациентам рекомендуется проведение консультации врача лечебной физкультуры и спортивной медицины (уровень достоверности доказательств 5\*).

Всем пациентам с СКВ в стадии ремиссии рекомендуются индивидуальные занятия лечебной физкультурой (уровень достоверности доказательств 5). Программу лечебной физкультуры разрабатывает врач ЛФК в соответствии с индивидуальными возможностями пациента.

### **ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

#### **Профилактика**

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

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение комплексной вторичной профилактики обострений основного заболевания (уровень достоверности доказательств 5). Вторичная профилактика обострения заболевания и прогрессирования инвалидности у пациента включает:

- пожизненное наблюдение пациентов (см. раздел «Диспансерное наблюдение»);
- постоянный контроль безопасности проводимой лекарственной терапии и при необходимости ее коррекция;
- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- обеспечение охранительного режима (ограничение психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);
- предохранение от инсоляции и ультрафиолетового облучения (использование солнцезащитных кремов; ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями; отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется назначение диеты, включающей продукты с повышенным содержанием кальция и витамина D, с целью профилактики остеопороза [22] (*уровень достоверности доказательств 4*).

### **Диспансерное наблюдение**

Введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

Рекомендуется осмотр врачом-ревматологом:

- пациентов, получающих ГКС, иммунодепрессанты и ГИБП, — 1 раз в мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется всем пациентам проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед (*уровень достоверности доказательств 5*). Рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Пероральный прием ГКС (в случае их применения) продолжить. Рекомендуется клинический анализ крови повторить через 1 нед. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом-ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости пациент госпитализуется в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Рекомендуется всем пациентам проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед (*уровень достоверности доказательств 5*). Определяют следующие показатели: общий белок; белковые фракции, мочевину, креатинин, билирубин, глюкозу, калий, натрий, ионизированный кальций, аланин- и аспаратаминотрансферазу, щелочную фосфатазу. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или аланин- и аспаратаминотрансферазы, и/или билирубина выше нормы. Продолжить прием ГКС перорально. Рекомендуется биохимический анализ крови повторить через 1 нед. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом-ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости пациент госпитализируется в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Рекомендуется всем пациентам проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес (*уровень достоверности доказательств 5*). Определяются сывороточные концентрации Ig A, M, G; СРБ, комплемент антинуклеарного фактора, ревматоидного фактора, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину.

Рекомендуется всем пациентам проведение клинического анализа мочи 1 раз в 1 мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется всем пациентам проведение электрокардиограммы 1 раз в 3 мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется всем пациентам ультразвуковое исследование брюшной полости, сердца, почек 1 раз в 6 мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение плановой госпитализации в специализированный стационар 2 раза в год с целью проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии (*уровень достоверности доказательств 5*).

Всем пациентам с СКВ при развитии обострения основного заболевания, серьезных нежелательных явлений или стойкой непереносимости иммунодепрессанта рекомендуется внеплановая госпитализация в специализированный стационар (*уровень достоверности доказательств 5*).

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА**

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 пятилетняя выживаемость пациентов с СКВ составляет 95–100%, десятилетняя — 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 антител к ДНК и низкая концентрация белка компонента 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.

### **ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

*Показания для плановой госпитализации:*

- контроль эффективности и безопасности назначенных противоревматических препаратов и коррекция (при необходимости) терапии.

*Показания для экстренной госпитализации:*

- высокая или средняя активность заболевания;
- повышение активности заболевания, осложнения заболевания и лекарственной терапии.

*Показания к выписке пациента из стационара:*

- стабилизация/улучшение состояния пациента в соответствии с критериями эффективности терапии;
- подтверждение безопасности терапии в соответствии с критериями безопасности терапии.

Рекомендуется выписывать пациента из стационара после проведения обследования, назначения и/или коррекции терапии, стабилизации/улучшения состояния, подтверждения безопасности противоревматических препаратов (*уровень достоверности доказательств 5\**).

Рекомендуется госпитализировать пациента для контроля эффективности и безопасности вновь назначенных противоревматических препаратов и коррекции (при необходимости) терапии через 3 и 6 мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется пациенту в стадии ремиссии заболевания проведение контрольного планового обследования 1 раз в 6–12 мес (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуются госпитализация пациента и коррекция терапии в любое время при наличии показаний (уровень достоверности доказательств 5\*).

Рекомендуется вакцинацию пациентов с СКВ проводить только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении, по индивиду-

дуальному графику (уровень достоверности доказательств 5\*).

Рекомендуется направлять пациентов в бюро медико-социальной экспертизы для оформления статуса «ребенок-инвалид» (уровень достоверности доказательств 5\*).

#### Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества лечения и организационно-технические условия оказания медицинской помощи представлены в табл. 3, 4.

**Таблица 3.** Организационно-технические условия оказания медицинской помощи  
**Table 3.** Organizational and technical conditions for delivering health care

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно/в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

**Таблица 4.** Критерии качества лечения  
**Table 4.** Criteria for quality of care

№	Критерий	Уровень достоверности
1	Назначены глюкокортикостероиды (ГКС) перорально	A
2	Преднизолон (или метилпреднизолон) применяется перорально в дозе 0,3–2 мг/кг в сутки	A
3	Назначена пульс-терапия ГКС	A
4	Пульс-терапия проводится метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней	A
	Дополнительно назначен циклофосфамид при высокой активности заболевания, нефрите, поражении центральной нервной системы (ЦНС), полисерозите, альвеолите, пневмоните	A
5	Циклофосфамид применяется перорально в дозе 2,0 мг/кг в сутки или внутривенно в дозе 0,5–0,75 мг/м <sup>2</sup> на введение 1 раз в 2 нед, или 500–1000 мг/м <sup>2</sup> на введение 1 раз/мес, или в дозе 15 мг/кг на введение 1 раз в 2 нед	A
6	Назначен ко-тримоксазол в сочетании с циклофосфамидом	D
7	Ко-тримоксазол применяется перорально в дозе 5 мг/кг 1 раз/сут	D
8	Назначен циклоспорин для поддержания ремиссии после окончания курса циклофосфамида, при непереносимости циклофосфамида, при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме (V класс нефрита), при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерных к ГКС	
9	Циклоспорин применяется в дозе 2,0–5,0 мг/кг массы тела в сутки <i>внутри</i> каждые 12 ч	D
10	Назначены препараты микофеноловой кислоты для поддержания ремиссии нефрита, индуцированной циклофосфамидом; при непереносимости циклофосфамида; для индукции ремиссии и обеспечения стероидсберегающего эффекта при неэффективности циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина	D
11	Дополнительно назначен ритуксимаб при неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами: при геморрагическом альвеолите, быстро прогрессирующем поражении почек, ЦНС, тромбоцитопении	D
12	Ритуксимаб применяется внутривенно в дозе 375 мг/м <sup>2</sup> на введение в течение 4 последовательных недель или в дозе 750 мг/м <sup>2</sup> на введение дважды с интервалом 14 дней	D
13	Дополнительно назначен иммуноглобулин человеческого натурального при неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами: при геморрагическом альвеолите, быстро прогрессирующем поражении ЦНС, тромбоцитопении	
14	Имуноглобулин применяется внутривенно в дозе 1–2 г/кг на курс	D
15	Назначены аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин и/или хлорохин) в комбинации с ГКС для лечения кожно-суставного варианта СКВ при низкой активности; для поддержания ремиссии и предупреждения рецидивов при снижении дозы ГКС или отмене циклоспорина, а также в сочетании с антиагрегантами для профилактики тромботических осложнений у пациентов с СКВ	A
16	Гидроксихлорохин применяется перорально в дозе 100–400 мг/сут, хлорохин — перорально в дозе 125–250 мг/сут	A



Таблица 4. Продолжение

№	Критерий	Уровень достоверности
17	Назначен метотрексат при нетяжелых, непочечных, вариантах СКВ с резистентным кожным и мышечно-суставным синдромами для более быстрого достижения ремиссии, для стероидсберегающего эффекта и поддержания ремиссии в сочетании с преднизолоном для приема внутрь	A
18	Метотрексат применяется в дозе 1–15 мг/м <sup>2</sup> в неделю перорально или подкожно в сочетании с фолевой кислотой в дозе 1–5 мг в день	A
19	При нарушениях кровообращения, некрозах, гангренах назначен алпростадил	D
20	Алпростадил применяется внутривенно в суточной дозе 3–6 мкг/кг в час в течение 12 ч	D
21	Дополнительно назначены антикоагулянты и ангиагреганты	D
22	Проведен контроль эффективности терапии через 1 нед, 1 и 3 мес и далее каждые 6 мес	D
23	Проведен контроль безопасности терапии через 1 нед, 1 и 3 мес и далее каждые 6 мес	D
24	Проведена коррекция терапии при ее неэффективности и/или непереносимости на любом этапе лечения	D
25	Переход болезни в неактивную фазу	D
26	Улучшение кровообращения в артериальных и венозных сосудах	D

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Большое значение в достижении высокого эффекта терапии пациентов с СКВ имеет приверженность лечению родителей и детей, для этого пациенты и их родители должны владеть информацией о причинах заболевания, клинических проявлениях, лабораторных маркерах; лекарственных препаратах, которые применяются для лечения СКВ, и их положительных и отрицательных эффектах; о профилактике заболевания, реабилитации детей, а также о том, как надо жить, получать образование и становиться полноценным членом общества с этим заболеванием. С этой целью для пациентов и их родителей Организацией по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO) совместно с Европейским обществом педиатрической ревматологии (PRES) разработана доступная информация об СКВ [<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/RU/info/RU>].

#### Что такое системная красная волчанка

СКВ является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое может поражать различные органы тела, особенно кожу, суставы, систему кроветворения, почки и ЦНС. «Хронический» означает, что это заболевание может длиться в течение продолжительного времени, «аутоиммунный» — значит, имеет место нарушение иммунной системы, которая вместо защиты организма от бактерий и вирусов атакует собственные ткани пациента.

Название «системная красная волчанка» восходит к началу XX в. «Системная» — означает, что заболевание влияет на многие органы тела. Слово «волчанка» (от лат. *lupus* — волк) относится к характерной, похожей по форме на бабочку сыпи на лице, напоминающей белые отметины на морде волка. Слово «красный» указывает на покраснение кожных высыпаний.

#### Как часто встречается это заболевание?

СКВ распространена во всем мире. Заболевание чаще встречается у людей афроамериканского, испанского, азиатского и индейского происхождения. В Европе частота СКВ составляет ~1:2500, и у ~15% всех пациентов волчанка диагностируется до 18 лет. СКВ редко развивается в возрасте до 5 лет и нечасто — до начала

подросткового возраста. Если СКВ появляется в возрасте до 18 лет, врачи используют различные названия — «педиатрическая форма СКВ», «ювенильная форма СКВ», «детская форма СКВ». Заболевают чаще всего женщины детородного возраста (от 15 до 45 лет), и в этой возрастной группе соотношение заболевших среди лиц женского и мужского пола составляет 9 к 1. До наступления полового созревания доля заболевших среди лиц мужского пола выше, и примерно каждый пятый среди больных СКВ детей — мальчик.

#### Каковы причины заболевания?

СКВ не заразна — это означает, что болезнь не может передаваться от человека к человеку. СКВ — аутоиммунное заболевание, когда иммунная система человека теряет способность отличать чужеродные вещества от собственных тканей и клеток. Иммунная система совершает ошибку и вырабатывает наряду с другими веществами аутоантитела, которые расценивают собственные нормальные клетки человека как чужеродные и атакуют их. Результатом является аутоиммунная реакция, которая вызывает воспаление определенных органов (суставов, почек, кожи и т.д.). «Воспаление» означает, что температура пораженных частей тела возрастает, они краснеют, опухают, а иногда отмечается их болезненность. Длительно существующее воспаление, как это бывает при СКВ, может вызвать повреждение тканей и нарушить их нормальное функционирование, вот почему лечение СКВ направлено на уменьшение воспаления.

Считается, что нарушение иммунного ответа связано с действием ряда генетических факторов в сочетании с внешнесредовыми и факторами окружающей среды (воздействие солнца, вирусные инфекции, прием лекарственных средств, например изониазида, гидралазина, прокаинамида, противосудорожных и др.). СКВ может быть вызвана и такими причинами, как гормональное дисбаланс в период полового созревания и стресс.

#### Является ли это заболевание наследственным?

Иногда СКВ может носить семейный характер. Дети наследуют от родителей некоторые, еще неизвестные генетические факторы, которые могут вызывать пред-

расположенность к развитию СКВ. Таким образом, вероятность развития у детей этого заболевания повышена, но не означает, что они должны обязательно заболеть СКВ. Например, однойцевые близнецы имеют не более чем 50%-й риск развития СКВ, в случае если одному из близнецов поставлен диагноз СКВ. Никаких средств генетического тестирования или пренатальной диагностики СКВ в настоящее время не существует.

#### **Можно ли предотвратить данное заболевание?**

СКВ не может быть предотвращена, однако ребенок с СКВ должен избегать ситуаций, которые могут вызвать обострение заболевания (например, исключить пребывание на солнце без использования солнцезащитных кремов; стараться избегать некоторых вирусных инфекций, стрессов, приема гормональных и некоторых других лекарств).

#### **Каковы основные симптомы?**

Болезнь может начинаться медленно, и новые симптомы будут появляться в течение нескольких недель, месяцев или даже лет. Неспецифические жалобы на усталость и недомогание являются наиболее распространенными начальными симптомами СКВ у детей. У многих детей с СКВ отмечаются периодическое или постоянное повышение температуры тела, потеря веса и аппетита.

С течением времени у многих детей развиваются определенные симптомы, вызванные тем, что болезнь охватывает один или несколько органов. Очень часто заболевание затрагивает кожу и слизистые оболочки; возможны различные кожные высыпания, фотосенсибилизация (когда воздействие солнечного света вызывает сыпь) или появление язв в носу либо во рту. Типичные высыпания в форме «бабочки» на носу и щеках наблюдаются почти у половины заболевших детей. Иногда встречается повышенное выпадение волос (алопеция). Руки становятся сначала красными, затем белеют, а при воздействии холода синеют (синдром Рейно).

Симптомы могут также включать опухание и тугоподвижность суставов, боли в мышцах, анемию, легкое возникновение синячков, головные боли, судороги и боль в груди.

Поражение почек в той или иной степени развивается у большинства больных СКВ детей, и это главный фактор, определяющий долгосрочный прогноз данного заболевания. Наиболее распространенными симптомами серьезного поражения почек являются повышение артериального давления, наличие белка и/или крови в моче, а также отеки, преимущественно в области стоп, голеней, отеки век.

#### **Одинаково ли проявляется заболевание у всех детей?**

Все описанные выше симптомы с разной степенью тяжести могут развиваться либо в начале СКВ, либо в любое время в течение заболевания. Прием лекарств, прописанных лечащим врачом, поможет контролировать симптомы СКВ.

#### **Отличается ли болезнь у детей от болезни у взрослых?**

СКВ детей и подростков имеет такие же проявления, как и СКВ взрослых. Тем не менее у детей СКВ характеризуется более тяжелым течением: чаще проявляются одновременно воспаление, затрагивающее несколько

органов и систем. Кроме того, дети чаще, чем взрослые, имеют поражение почек и головного мозга.

#### **Как диагностируется данное заболевание?**

Диагноз СКВ основан на сочетании симптомов (например, боли) и признаков (таких как повышенная температура) с учетом результатов анализов крови и мочи после исключения других заболеваний. Не все симптомы и признаки присутствуют в любой момент времени, что затрудняет быструю диагностику СКВ.

Для того чтобы отличать СКВ от других болезней, врачи Американской коллегии ревматологов (АКР) предложили список из 11 критериев, основанных на наиболее распространенных симптомах/нарушениях и позволяющих диагностировать СКВ. Чтобы пациенту официально был поставлен диагноз СКВ, у него в любое время от начала заболевания должны наблюдаться по крайней мере 4 из 11 этих критериев. Опытные врачи могут диагностировать СКВ, даже если присутствуют менее 4 критериев.

#### *Критерии АКР:*

- сыпь в форме бабочки (красная сыпь в скуловой области и на переносице);
- фотосенсибилизация (чрезмерная реакция кожи на солнечный свет; участки кожи, находящиеся под одеждой, как правило, не изменены);
- дискоидная сыпь (чешуйчатая, возвышающаяся над кожей сыпь в форме монет, которая появляется на лице, волосистой части головы, ушах, груди или руках; после заживания на этих участках могут оставаться рубчики. Дискоидные поражения у детей африканского происхождения встречаются чаще, чем в других расовых группах);
- небольшие язвы на слизистых оболочках (возникают в полости рта или в носу; обычно безболезненны, но язвы в носу могут вызывать носовое кровотечение);
- артрит (поражает большинство детей, больных СКВ; проявляется болью и припуханием суставов кистей, лучезапястных, локтевых, коленных или др.; боль бывает мигрирующей, т.е. может переходить от одного сустава к другому, а может поражать одни и те же суставы с обеих сторон тела; артрит при СКВ обычно не приводит к необратимым деформациям);
- плеврит и перикардит (воспаление плевры — оболочки, выстилающей грудную клетку и легкие; воспаление перикарда — оболочки сердца: воспаление этих тканей может привести к скоплению жидкости вокруг сердца или легких. Плеврит вызывает особый тип боли в груди, которая усиливается при дыхании);
- поражение почек (присутствует почти у всех детей, больных СКВ, а по степени выраженности может колебаться от очень легкого до очень серьезного: вначале, как правило, протекает бессимптомно и может быть обнаружено только в результате исследования анализа мочи и крови. Дети со значительным нарушением функции почек могут иметь белок и/или кровь в моче, а также отеки, особенно в области стоп и голеней);
- поражение ЦНС (проявляется головной болью, судорогами и нервно-психическими симптомами, такими как трудности с концентрацией внимания и запоминанием, изменение настроения, депрессия и психоз — серьезное психическое расстройство, при котором нарушается мышление и поведение);
- нарушения со стороны клеток крови (обусловлены аутоантителами, которые атакуют клетки крови.

Процесс разрушения красных кровяных клеток, переносящих кислород от легких к другим частям тела, называется гемолизом, приводит к развитию гемолитической анемии. Это разрушение может быть медленным и относительно мягким, а может развиваться очень быстро и требовать неотложной помощи. Уменьшение количества белых клеток крови называется лейкопенией, которая при СКВ обычно неопасна. Снижение количества тромбоцитов называется тромбоцитопенией: дети с пониженным количеством тромбоцитов могут страдать от частых кровоизлияний в кожу и кровотечений из различных частей тела, таких как желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, матка или кровоизлияния в мозг);

- иммунологические нарушения (связаны с наличием аутоантител в крови, которые указывают на СКВ: антифосфолипидные антитела, антитела к нативной ДНК — аутоантитела, направленные против генетического материала в клетках, встречаются в основном только при СКВ. Тест на антитела к нативной ДНК часто повторяют, т.к. уровень антител возрастает, когда СКВ находится в активной фазе, и этот тест может помочь врачу определить степень активности заболевания, а также антитела anti-Sm: название относится к первой пациентке (г-же Смит), в крови которой они были обнаружены. Эти антитела встречаются почти исключительно при СКВ и часто помогают подтвердить диагноз);
- наличие антиядерных антител (направлены против ядра клетки; встречаются в крови почти каждого больного СКВ, тем не менее их обнаружение само по себе не является доказательством наличия СКВ, т.к. этот тест может быть положительным и при других заболеваниях, а слабopоложительным — даже у 5–15% здоровых детей).

### В чем значимость тестов?

Лабораторные тесты могут помочь диагностировать СКВ и установить, какие внутренние органы затронуты заболеванием. Регулярные анализы крови и мочи важны для мониторинга активности и оценки тяжести заболевания, а также определения, насколько хорошо пациент переносит лекарства. Существует несколько лабораторных тестов, способных помочь диагностировать СКВ и решить, какие лекарства назначать, а также оценить, насколько хорошо прописанные в настоящее время препараты купируют вызванное СКВ воспаление.

1. Обычные клинические анализы указывают на наличие активного системного заболевания с множественным поражением органов.
2. СОЭ и содержание в крови СРБ при воспалении повышаются. СРБ при СКВ может быть в норме, в то время как СОЭ повышена. Увеличение СРБ может указывать на наличие инфекционного осложнения.
3. Общий анализ крови поможет выявить анемию, низкое содержание тромбоцитов и белых клеток крови.
4. Электрофорез белков сыворотки поможет выявить повышенное содержание гамма-глобулинов (активное воспаление и увеличенная выработка аутоантител).
5. Альбумин: низкий уровень может указывать на поражение почек.
6. Обычные биохимические анализы помогут выявить нарушение функции почек (повышение в сыворотке крови мочевины и креатинина, изменения концентраций электролитов), нарушения функции печени

и увеличение активности мышечных ферментов, если заболевание поразило мышцы.

7. Печеночные пробы и анализ мышечных ферментов: в случае если задействованы мышцы или печень, уровни этих ферментов будут повышенными.
8. Анализ мочи важен в момент постановки диагноза СКВ и в ходе последующего наблюдения за пациентом, т.к. позволяет выявить поражение почек. Анализ мочи может указывать на признаки воспаления в почках (наличие красных кровяных клеток или чрезмерное количество белка). Иногда детям с СКВ может быть предложено сдать на анализ мочу, собранную в течение 24 ч, благодаря чему поражение почек может быть обнаружено уже на ранних стадиях.
9. Определение уровня комплемента: белки комплемента задействованы в системе врожденного иммунитета. Некоторые белки комплемента (С3 и С4) могут расходоваться в иммунных реакциях, и низкий уровень этих белков сигнализирует о наличии активного заболевания, особенно при поражении почек.

В настоящее время доступны многие тесты, позволяющие определить, как влияет СКВ на различные части тела.

Биопсия (взятие маленького кусочка ткани) почки часто выполняется, когда заболевание поражает почки. Биопсия почки дает ценную информацию о типе, степени и давности вызванных СКВ поражений и очень полезна при выборе тактики лечения. Биопсия пораженного участка кожи может помочь диагностировать васкулит кожи, дискоидную волчанку или определить характер различных кожных высыпаний у пациента с СКВ.

Другие обследования включают рентгенографию грудной клетки, эхокардио- и электрокардиографию, тест для определения функциональной активности легких (спирометрия), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную и другие виды томографии головного мозга и, возможно, биопсию различных тканей.

### Можно ли лечить/излечить данное заболевание?

В настоящее время нет никаких специфических лекарств для лечения СКВ. Лечение СКВ позволяет контролировать симптомы СКВ и предотвратить осложнения заболевания, в том числе необратимое повреждение органов и тканей. Когда СКВ диагностируется впервые, болезнь, как правило, очень активна. На этой стадии могут потребоваться высокие дозы лекарств, чтобы контролировать заболевание и предотвратить повреждения органов. У многих детей лечение позволяет предотвращать обострения СКВ, и болезнь может перейти в стадию ремиссии, когда потребность в лечении сокращается или отпадает.

### Каковы методы лечения?

Специальных препаратов, разработанных именно для лечения СКВ у детей, нет. Большинство симптомов СКВ связаны с воспалением, поэтому лечение направлено на снижение этого воспаления. Для лечения больных СКВ детей почти повсеместно используется пять групп препаратов.

1. Нестероидные противовоспалительные препараты (такие как ибупрофен или напроксен, используются для купирования суставных болей; назначают, как правило, только в течение короткого времени и рекомендуют уменьшать дозу по мере снижения выраженности артрита. Имеется большое число различных препаратов, относящихся к этой группе, включая

аспирин: сегодня препарат редко используется как противовоспалительное средство, однако широко применяется у детей с наличием антифосфолипидных антител, чтобы предотвратить образование тромбов в сосудах).

2. Противомаларийные препараты (такие как гидроксихлорохин, очень полезны для лечения СКВ, особенно чувствительных к солнцу кожных высыпаний, таких как дискоидная или подострая волчанка. Может уйти несколько месяцев, прежде чем эти препараты окажут лечебное действие. При введении на ранних стадиях препараты также способны уменьшать рецидивы заболевания, лучше контролировать поражение почек и защищать сердечно-сосудистую и другие системы от поражения. Информация о связи между СКВ и малярией отсутствует. Скорее всего, гидроксихлорохин помогает регулировать связанные с СКВ отклонения в иммунной системе, которые также имеют большое значение у больных малярией).
3. Глюкокортикостероиды (такие как преднизолон, используются для уменьшения воспаления и подавления активности иммунной системы; являются основными лекарствами, применяемыми при СКВ. У детей с легкой формой заболевания ГКС в сочетании с противомаларийными препаратами могут быть достаточным средством терапии. Когда болезнь протекает в более тяжелой форме, с вовлечением почек или других внутренних органов, ГКС используются в сочетании с иммунодепрессантами. Начальный контроль за заболеванием обычно не может быть достигнут без ежедневного приема ГКС в течение нескольких недель или месяцев, и большинство детей нуждаются в этих препаратах в течение многих лет. Начальная доза ГКС и частота их приема зависят от тяжести заболевания, а также от того, какая из систем затронута заболеванием. Высокие дозы пероральных или внутривенных ГКС, как правило, используются при лечении тяжелой гемолитической анемии, поражения ЦНС и тяжелого поражения почек. У детей заметно улучшается самочувствие, и они становятся более энергичными спустя несколько дней после начала приема ГКС. После того, как начальные проявления заболевания удаётся взять под контроль, дозу ГКС уменьшают до минимально возможного уровня, способного контролировать заболевание и поддерживать удовлетворительное состояние ребенка. Снижение дозы ГКС должно происходить постепенно, с частым контролем, чтобы убедиться, что клинические и лабораторные показатели активности заболевания остаются сниженными. Порой подростки могут поддаваться искушению прекратить прием ГКС или уменьшить/увеличить их дозу: иногда это связано с накопившимся неприятием побочных эффектов, а иногда с тем, что они почувствовали себя лучше/хуже. Важно, чтобы дети и их родители понимали, как работают ГКС, и чем грозит прекращение или изменение дозы лекарства без медицинского наблюдения. Некоторые ГКС (кортизон) в норме вырабатываются в организме. С самого начала лечения организм реагирует на препарат и прекращает выработку собственного кортизона, что приводит к подавлению собственной выработки кортизона надпочечниками. Если ГКС используются в течение длительного времени, а затем их применение резко прекращается, организм в течение некоторого времени бывает не в состоянии приступить к выработке собственного кортизона, результатом чего может быть опасное для жизни отсутствие корти-

зона (надпочечниковая недостаточность). Кроме того, слишком быстрое снижение дозы ГКС может вызвать обострение заболевания.

4. Небиологические противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни (ППМТБ, такие как азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил и циклофосфамид: механизм их действия отличен от механизма действия ГКС — они подавляют воспаление. Препараты используют в случаях, если применение только одних ГКС не позволяет взять под контроль СКВ, а также с целью помочь врачам уменьшить ежедневную дозу ГКС и уменьшить их побочные эффекты, одновременно купируя симптомы СКВ. Микофенолата мофетил и азатиоприн выпускают в виде таблеток, а циклофосфамид — в виде таблеток либо внутривенных лекарственных форм. Терапия циклофосфамидом применяется у детей с серьезными поражениями ЦНС, вызванными СКВ. Метотрексат применяют в виде таблеток или подкожных инъекций).
5. Биологические ППМТБ, или биопрепараты (включают лекарственные средства, которые блокируют выработку аутоиммунных антител или эффект определенной молекулы. Одним из препаратов этой группы является ритуксимаб, который используется в основном в тех случаях, когда стандартное лечение не позволяет контролировать заболевание. Белимумаб, одобренный для лечения СКВ у взрослых пациентов, направлен против В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела. Как правило, использование биопрепаратов у больных СКВ детей и подростков все еще носит экспериментальный характер. Исследования в области аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ, ведутся с повышенной интенсивностью. Цель будущих исследований заключается в определении конкретных механизмов воспаления и аутоиммунных нарушений для разработки более эффективных таргетных (целевых, точечных) методов лечения, не подавляя при этом всю иммунную систему. В настоящее время проводится целый ряд клинических исследований, изучающих СКВ, — тестирование новых методов лечения и исследования, направленные на углубленное изучение аспектов СКВ у детей. Эти работы позволяют с возрастающим оптимизмом смотреть на будущее детей, больных СКВ.

#### **Каковы побочные эффекты лекарственной терапии?**

Препараты, используемые для лечения СКВ, достаточно успешны в борьбе с симптомами заболевания. Однако, как и все другие лекарства, они могут привести к различным побочным эффектам. Так, нестероидные противовоспалительные препараты вызывают дискомфорт в желудке (лекарства следует принимать после еды), повышенную кровоточивость, в более редких случаях — нарушения в работе почек или печени. Противомаларийные препараты могут вызывать изменения в сетчатке глаза, поэтому пациенты должны регулярно осматриваться специалистом-офтальмологом.

ГКС имеют самый широкий спектр побочных эффектов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, риск развития которых увеличивается в случае, когда необходимо применение высоких доз препаратов и когда они используются в течение длительного времени. Основные побочные эффекты этих препаратов включают изменения внешности (например, увеличение веса, припухлость щек, избыточный рост волос на теле, изменение кожи с появлением багровых полос, акне и появление



гематом даже после небольшого ушиба; увеличение веса может контролироваться с помощью низкокалорийной диеты и физических упражнений); повышенный риск инфекций, в частности туберкулеза и ветряной оспы (если ребенок, принимающий ГКС, был в контакте с больным ветрянкой, следует как можно скорее показать его врачу: защита от ветряной оспы может быть достигнута путем введения специфической сыворотки — пассивной иммунизации); проблемы с желудком, такие как диспепсия, или расстройство желудка, изжога (может потребоваться противоязвенная терапия); подавление роста. Менее частые побочные эффекты включают повышение артериального давления; слабость мышц (дети могут испытывать трудности при подъеме по лестнице или вставании со стула); нарушения углеводного обмена, особенно при наличии генетической предрасположенности к диабету; изменения настроения, в том числе депрессию и перепады настроения; проблемы с глазами, такие как помутнение хрусталика глаза (катаракта) и глаукома; снижение плотности костной ткани — остеопороз (эффект можно снизить с помощью физических упражнений, употребляя в пищу продукты, богатые кальцием, и принимая дополнительно препараты кальция и витамина D: такие профилактические меры необходимо начинать сразу же с началом приема высоких доз ГКС).

Важно отметить, что большинство побочных эффектов ГКС являются обратимыми, и после снижения дозы препарата или его отмены они исчезают.

Биологические и небологические ППМТБ также имеют побочные эффекты, которые могут принять серьезный характер.

#### **Как долго должно продолжаться лечение?**

Лечение должно продолжаться на протяжении всего времени, пока имеется болезнь. Общеизвестно, что в большинстве случаев у больных СКВ детей полностью прекратить прием ГКС очень трудно. Долгосрочная поддерживающая терапия с приемом очень низкой дозы ГКС может свести к минимуму риск обострений и держать болезнь под контролем. Для многих пациентов это может быть наилучшим способом предотвращения риска обострения заболевания. Обычно такие низкие дозы ГКС дают очень небольшое количество побочных эффектов, которые, как правило, протекают в легкой форме.

#### **Как насчет нетрадиционных методов лечения/дополнительной терапии?**

Существует много дополнительных и альтернативных методов лечения, что может ввести в заблуждение пациентов и их семьи. Подумайте хорошо о рисках и преимуществах применения такой терапии, поскольку ее эффективность не доказана и может обходиться дорого как в плане времени и влияния на ребенка, так и в денежном выражении. Если вы хотите рассмотреть дополнительные и альтернативные методы лечения, пожалуйста, обсудите эти варианты со своим детским ревматологом. Некоторые методы лечения способны взаимодействовать с обычными лекарствами. Большинство специалистов не станут возражать против применения альтернативной терапии, если вы будете следовать советам врача и не прекращать прием прописанных лекарственных средств. Если лекарства необходимы, чтобы держать болезнь под контролем, то прекращение их приема может оказаться опасным, если заболевание по-прежнему находится в активной фазе. Пожалуйста, обсудите вопросы, которые вас беспокоят в отношении назначенного препарата, с врачом вашего ребенка.

#### **Какие периодические осмотры необходимы?**

Важно часто посещать врача, потому что многие отклонения в состоянии здоровья, которые могут возникнуть при СКВ, можно предотвратить, к тому же их лечение на более ранней стадии, как правило, легче. Больные СКВ дети должны посещать ревматолога не реже одного раза в 3 мес. В случае необходимости следует также консультироваться с другими специалистами, такими как детские дерматологи (уход за кожей), детские гематологи (болезни крови) или детские нефрологи (болезни почек). В лечении и уходе за больными СКВ детьми участвуют также социальные работники, психологи, диетологи и другие специалисты в области здравоохранения.

Больные СКВ дети должны регулярно обследоваться, включая проверку артериального давления, анализ мочи, общий анализ крови, коагулограмму, определение уровней сахара в крови, комплемента и антител к нативной ДНК. Периодические анализы крови также являются обязательными на протяжении терапии с применением иммунодепрессантов, чтобы убедиться, что уровень клеток крови, вырабатываемых костным мозгом, не стал слишком низким.

#### **Как долго будет продолжаться болезнь?**

Как уже упоминалось выше, никаких средств для полного излечения СКВ не существует. Клинические и лабораторные симптомы СКВ могут быть минимальными или даже отсутствовать, если лекарства принимаются регулярно и в соответствии с предписаниями детского ревматолога. Наряду с другими факторами, к ухудшению состояния (обострению) больного СКВ могут привести нерегулярный прием лекарств, инфекции, стресс и воздействие солнечного света. Зачастую бывает трудно предсказать, каким будет течение заболевания.

#### **Каков долгосрочный прогноз заболевания?**

Исход СКВ значительно улучшается, если борьба с заболеванием начинается на ранней стадии и ведется длительно и последовательно. Этого можно достичь путем применения гидроксихлорохина, ГКС и ППМТБ. Состояние многих пациентов, у которых СКВ началась в детском возрасте, может быть достаточно хорошим, тем не менее заболевание может быть серьезным и опасным для жизни и оставаться активным в течение подросткового/взрослого возраста.

Прогноз СКВ в детском возрасте зависит от степени поражения внутренних органов. Дети, у которых имеется значимое поражение почек или ЦНС, требуют агрессивного лечения; напротив, легкую сыпь и артрит контролировать несложно. Однако прогноз для каждого отдельно ребенка относительно непредсказуем.

#### **Возможно ли полное излечение?**

Если диагноз поставлен на ранней стадии, и пациент сразу начал получать надлежащее лечение, то заболевание обычно отступает и может перейти в ремиссию (отсутствие всех объективных и субъективных симптомов СКВ). Однако, как уже упоминалось, СКВ является непредсказуемым хроническим заболеванием, поэтому пациенты с диагнозом СКВ обычно остаются под медицинским наблюдением и принимают лекарства постоянно. Достигнув совершеннолетия, пациенты часто передаются под наблюдение взрослого ревматолога.

#### **Как может болезнь повлиять на ребенка и повседневную жизнь семьи?**

После того, как больные СКВ дети начинают получать лечение, они могут вести практически нормальный

образ жизни. Одним из исключений является воздействие чрезмерного солнечного или ультрафиолетового (на дискотеках) света, что способно вызвать обострение СКВ или ухудшить течение заболевания. Ребенок с СКВ не должен находиться на пляже весь день или сидеть на солнце у бассейна. Регулярное применение солнцезащитного крема с фактором защиты от солнца (SPF) на уровне  $\geq 40$  является обязательным. Важно, чтобы дети к 10-летнему возрасту начинали брать на себя все большую роль в своем лечении, а также в отношении личной гигиены. Дети и их родители должны знать симптомы СКВ, чтобы определить возможное начало обострения заболевания. Некоторые симптомы, такие как хроническая усталость и недостаток энергии, могут сохраняться в течение нескольких месяцев после купирования обострения. Для поддержания здорового веса, хорошего состояния костей и подходящей физической формы важны регулярные физические упражнения.

### **Как насчет школы, спорта, диеты?**

Больные СКВ дети могут и должны посещать школу, за исключением активных периодов болезни. Если системная красная волчанка не затрагивает ЦНС, то в целом она не влияет на способность ребенка к обучению и мышлению. В случае вовлечения ЦНС могут возникать такие проблемы, как трудности с концентрацией внимания и запоминанием, головные боли и перемены настроения. В этих случаях должны быть разработаны специальные учебные планы. В целом ребенка следует поощрять к участию во внеклассных мероприятиях в той мере, какую ему «позволяет» болезнь. Тем не менее учителя должны быть осведомлены о диагнозе СКВ у ребенка и учитывать это в те периоды, когда усиливаются связанные с СКВ симптомы, в том числе боли в суставах и других частях тела, которые могут влиять на обучение.

Ограничения по общей деятельности, как правило, не нужны и нежелательны. В период ремиссии заболевания следует поощрять регулярные физические упражнения. Рекомендуются ходьба, плавание, езда на велосипеде и другие аэробные виды спорта или мероприятия на свежем воздухе. Для активного отдыха рекомендуются соответствующая защитная одежда, солнцезащитный крем с высокой степенью защиты и отказ от пребывания на солнце в часы его пиковой активности. Избегайте занятий спортом до изнеможения. Во время обострения болезни физические упражнения должны быть ограничены.

Специальной диеты, которая могла бы вылечить СКВ, не существует. Больным СКВ детям следует соблюдать здоровую, сбалансированную диету. В случае приема ГКС дети должны питаться продуктами с низким содержанием соли, что помогает предотвратить повышение артериального давления, и низким содержанием сахара, чтобы предотвратить развитие диабета и повышение веса. Кроме того, пациенты должны дополнительно принимать препараты, содержащие кальций и витамин D, что способствует предотвращению остеопороза. В отношении других витаминных добавок научные доказательства их пользы при СКВ отсутствуют.

### **Может ли климат влиять на течение болезни?**

Известно, что воздействие солнечного света может привести к развитию новых участков поражения на коже и вспышкам активности заболевания при СКВ. Чтобы предотвратить эту проблему, рекомендуется использование высокоэффективных местных солнцезащитных

средств. Их необходимо наносить на все открытые части тела, когда ребенок находится вне помещения. Помните о необходимости наносить солнцезащитный крем по крайней мере за 30 мин до выхода на улицу (это важно, чтобы крем смог проникнуть в кожу и чтобы кожа стала сухой). В солнечный день солнцезащитный крем необходимо наносить каждые 3 ч. Некоторые солнцезащитные средства являются водонепроницаемыми, но после купания или плавания их нанесение на кожу целесообразно повторить. Когда ребенок находится на солнце, важно носить солнцезащитную одежду, например широкополые шляпы и одежду с длинными рукавами. Это необходимо даже в облачные дни, поскольку ультрафиолетовые лучи способны легко проникать через облака. Некоторые дети испытывают проблемы после воздействия на них ультрафиолета от ламп дневного света, галогенных ламп или компьютерных мониторов (целесообразно пользоваться экранами с ультрафиолетовыми фильтрами).

### **Можно ли ребенку делать прививки?**

У больного СКВ ребенка риск инфицирования повышается, поэтому профилактика инфекций путем иммунизации особенно важна. Ребенок по возможности должен соблюдать регулярный график иммунизации. Однако есть некоторые исключения: дети с тяжелой, активной формой болезни не должны получать никаких иммунизаций, а дети, получающие иммуносупрессивную терапию, высокие дозы ГКС и биологические препараты в целом, не должны прививаться с использованием живой вирусной вакцины (например, вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи, пероральной полиовирусной вакциной и вакциной против ветряной оспы). Пероральная вакцина против полиомиелита также противопоказана членам семьи, проживающим вместе с ребенком, который получает иммуносупрессивную терапию. Рекомендованы пневмококковая, менингококковая вакцины и ежегодные прививки против гриппа детям с СКВ, получающим высокие дозы ГКС и/или иммунодепрессантов. В подростковом возрасте вакцинация против вируса папилломы человека девочкам и мальчикам с СКВ не противопоказана.

Существует вероятность, что больным СКВ детям прививки потребуются чаще, чем их сверстникам: защита, обеспечиваемая прививкой, при СКВ сохраняется в течение меньшего времени.

### **Как насчет половой жизни, беременности и контрацепции?**

Подростки могут вести здоровую половую жизнь. Однако сексуально активным подросткам, принимающим определенные ППМТБ или же имеющим заболевание в активной фазе, необходимо использовать безопасные и высокоэффективные методы предотвращения беременности. В идеале беременность всегда должна быть запланированной. Необходимо помнить, что некоторые лекарства от артериального давления и ППМТБ могут нанести вред развитию плода. Большинство больных СКВ женщин могут иметь нормально протекающую беременность и способны родить здорового ребенка. Идеальным временем для беременности был бы тот период, когда болезнь (особенно при вовлечении почек) хорошо контролируется в течение длительного времени. Больные СКВ женщины могут иметь проблемы с сохранением беременности, что связано либо с активностью болезни, либо с принимаемыми лекарствами. Кроме того, при СКВ повышается риск выкидыша, преждевременных родов

и развития врожденных аномалий у ребенка, известных под названием неонатальной красной волчанки. Считается, что у женщин с повышенным содержанием антител к фосфолипидам имеется повышенный риск патологии беременности.

Сама беременность может усилить симптомы или вызвать обострение СКВ. В связи с этим наблюдать всех беременных женщин с СКВ должен акушер-гинеколог, знакомый с приемами ведения беременности с высоким риском и тесно сотрудничающий с ревматологом.

Наиболее безопасными методами контрацепции для больных СКВ являются барьерные методы (презервативы и диафрагмы), а также спермициды. Системные контрацептивы, содержащие только прогестерон, также приемлемы. Это же относится к некоторым видам внутриматочных спиралей. Противозачаточные таблетки, содержащие эстроген, способны увеличивать риск обострений у женщин с СКВ, хотя имеются новые средства, которые минимизируют этот риск.

### Антифосфолипидные антитела

Антифосфолипидные антитела — это аутоантитела против собственных фосфолипидов организма (которые входят в состав мембраны клетки) или белков, которые связываются с фосфолипидами. К числу наиболее известных относятся антикардиолипиновые антитела, антитела против гликопротеина  $\beta_2$  и волчаночный антикоагулянт. Антифосфолипидные антитела выявляются у 50% больных СКВ детей, но присутствуют также при некоторых других аутоиммунных заболеваниях, различных инфекциях, а также у небольшого процента детей без какой-либо известной патологии.

Эти антитела повышают способность крови к свертыванию в кровеносных сосудах и ассоциируют с рядом заболеваний, в том числе тромбозом артерий и/или вен, аномально низким количеством тромбоцитов в крови (тромбоцитопения), мигренью, эпилепсией и сетчатой мраморной кожей (сетчатое ливедо). Часто тромбы возникают в мозгу, что может привести к инсульту. Другие распространенные места образования тромбов — вены на ногах и почки. Заболевание, при котором тромбоз сопровождается положительным тестом на антифосфолипидные антитела, получило название «антифосфолипидный синдром».

Антифосфолипидные антитела особенно важны при беременности, так как они отрицательно сказываются на функционировании плаценты. Тромбы, которые развиваются в плацентарных сосудах, могут привести к преждевременному выкидышу (самопроизвольный аборт), замедлению роста плода, преэклампсии (высокое артериальное давление во время беременности) и мертворождению. У некоторых женщин с антифосфолипидными антителами возможны проблемы с зачатием.

Большинство детей с положительным результатом теста на антифосфолипидные антитела никогда не имеют тромбоза. В настоящее время проводятся исследования с целью определить наилучшее профилактическое лечение для таких пациентов. Дети с положительным результатом теста на антифосфолипидные антитела и основным аутоиммунным заболеванием часто принимают низкие дозы аспирина. Аспирин действует на тромбоциты, уменьшая их адгезивные свойства, и, следовательно, снижает способность к свертыванию крови. Оптимальное ведение подростков с антифосфолипидными антителами включает также устранение некоторых

факторов риска, таких как курение и применение пероральных контрацептивов.

В случае установления диагноза антифосфолипидного синдрома (у детей после тромбоза) первичное лечение заключается в разжижении крови. Разжижение крови, как правило, достигается с помощью таблеток антикоагулянта (варфарин). Препарат принимают ежедневно, и для того, чтобы разжижение крови варфарином достигало требуемой степени, необходимы регулярные анализы крови. Существует также возможность подкожного введения гепарина и прием аспирина. Продолжительность антикоагулянтной терапии в значительной степени зависит от тяжести заболевания и состояния свертывающей системы крови.

Женщины с антифосфолипидными антителами, которые имеют повторные выкидыши, также могут получать лечение, но не варфарином (прием препарата во время беременности вызывает развитие аномалий у плода). Аспирин и гепарин используются в лечении беременных женщин с наличием антифосфолипидных антител. Во время беременности гепарин необходимо вводить ежедневно путем инъекции под кожу. При использовании этих препаратов и наличии тщательного контроля со стороны акушеров-гинекологов успешное завершение беременности могут иметь до 80% женщин.

### Неонатальная волчанка

Неонатальная волчанка — редкое заболевание плода и новорожденного, которое развивается под воздействием поступающих через плаценту специфических материнских аутоантител. Специфические аутоантитела, связанные с развитием неонатальной волчанки, известны как антитела против Ro- и La-антигенов. Эти антитела присутствуют у ~1/3 пациентов с СКВ, но во многих случаях у детей, рожденных матерью с этими антителами, неонатальная волчанка отсутствует. С другой стороны, неонатальная волчанка может появляться в потомстве матерей, которые не имеют СКВ.

Неонатальная волчанка отличается от СКВ. В большинстве случаев симптомы неонатальной волчанки исчезают спонтанно в течение 3–6 мес, не оставляя последствий. Наиболее распространенным симптомом является сыпь, которая появляется через несколько дней или недель после рождения, особенно вследствие воздействия солнца. Сыпь при неонатальной волчанке носит временный характер и обычно проходит, не оставляя рубцов. Вторым по распространенности симптомом является изменение показателей анализа крови, которое редко носит серьезный характер и, как правило, проходит в течение нескольких недель без лечения.

Очень редко может развиться особый тип аномалии ритма сердца, известный как врожденная блокада сердца. При врожденной блокаде сердца ребенок имеет аномально замедленный пульс. Это нарушение является постоянным и часто может быть диагностировано между 15-й и 25-й нед беременности с помощью ультразвукового исследования сердца плода. В некоторых случаях возможно лечение этой болезни у будущего ребенка. После рождения многие дети с врожденной блокадой сердца нуждаются в постановке кардиостимулятора. В случае если у матери уже есть ребенок с врожденной блокадой сердца, то риск иметь следующего ребенка с такой же проблемой составляет ~10–15%.

Дети с неонатальной волчанкой растут и развиваются нормально. У них имеется небольшой шанс развития СКВ в дальнейшей жизни.



## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Члены рабочей группы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

**Е. И. Алексеева** <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

**Р. В. Денисова** <https://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

**В. Г. Часнык** <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

**М. М. Костик** <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sakamoto AP, Silva CA, Ferriani MPL, et al. Characterization of chronic arthritis in a multicenter study of 852 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int.* 2016; 36(12):1641–1648. doi: 10.1007/s00296-016-3564-6.
2. Tsai YG, Lee CY, Lin TY, Lin CY. CD8<sup>+</sup> Treg cells associated with decreasing disease activity after intravenous methylprednisolone pulse therapy in lupus nephritis with heavy proteinuria. *PLoS One.* 2014;9(1):e81344. doi: 10.1371/journal.pone.0081344.
3. Sundel R, Solomons N, Lisk L, Study ALM. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus.* 2012;21(13):1433–1443. doi: 10.1177/0961203312458466.
4. Pereira T, Abitbol CL, Seeherunvong W, et al. Three decades of progress in treating childhood-onset lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2192–2199. doi: 10.2215/Cjn.00910111.
5. Hui-Yuen JS, Tran T, Taylor J, et al. Use of glucuronidated mycophenolic acid levels for therapeutic monitoring in pediatric lupus nephritis patients. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(2):75–79. doi: 10.1097/Rhu.0000000000000357.
6. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3168–3174. doi: 10.1002/art.21351.
7. Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 5 — С. 497–504. [Alexeeva EI, Denisova RV, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of the case series. *Current pediatrics.* 2016;15(5):497–504. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624.
8. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2010;49(12):2243–2254. doi: 10.1093/rheumatology/keq269.
9. Денисова Р.В., Алексеева Е.И. Анти-CD20 моноклональные антитела в терапии гемолитической анемии у девочки-подростка с системной красной волчанкой // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012. — Т. 11 — № 6 — С. 147–152. [Denisova RV, Alexeeva EI. Anti-CD20 monoclonal antibodies in treatment of haemolytic anemia in a teenage girl with systemic lupus erythematosus. *Current pediatrics.* 2012;11(6):147–152. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i6.508.
10. Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., и др. Ритуксимаб в педиатрической ревматологии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010. — Т. 9. — № 3 — С. 54–62. [Alexeeva EI, Denisova RV, Valieva SI, et al. Rituximab in pediatric rheumatology. *Current pediatrics.* 2010;9(3):54–62. (In Russ).]
11. Подчерняева Н.С., Солнцева О.А., Соболева М.К., Щербакова М.Ю. Системная красная волчанка // *Педиатрическая фармакология.* — 2006. — Т. 3 — № 6 — С. 21–28. [Podchernyaeva NS, Solntseva OA, Soboleva MK, Shcherbakova MYu. Exanthematous lupus erythematosus. *Pediatric pharmacology.* 2006;3(6):21–28. (In Russ).]
12. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Чечёткин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения // *Казанский медицинский журнал.* — 2017. — Т. 98. — № 5 — С. 775–783. [Romanenko NA, Bessmel'tsev SS, Chechetkin AV. Correction of patients' immune status with human intravenous immunoglobulin. *Kazan Med Zh.* 2017;98(5):775–783. (In Russ).] doi: 10.17750/KMJ2017-775.
13. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2397–2404. doi: 10.1093/jac/dkw157.
14. deVeber G, Chan A, Monagle P, et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis — a cohort study. *Arch Neurol.* 1998;55(12):1533–1537. doi: 10.1001/archneur.55.12.1533.
15. Douketis JD, Crowther MA, Julian JA, et al. The effects of low-intensity warfarin on coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 1999;82(3):1028–1032.
16. Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. Фармакотерапия системной красной волчанки: современные рекомендации // *Русский медицинский журнал.* — 2010. — № 18 — С. 1108. [Klyukvina NG, Nasonov EL. Farmakoterapiya sistemnoi krasnoi volchanki: sovremennye rekomendatsii. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2010;(18):1108. (In Russ).]
17. Ключкина Н.Г. Современная патогенетическая терапия системной красной волчанки // *Эффективная фармакотерапия.* — 2011. — № 37 — С. 74–78. [Klyukvina NG. Sovremennaya patogeneticheskaya terapiya sistemnoi krasnoi volchanki. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011;(37):74–78. (In Russ).]
18. Ключкина Н.Г. Алгоритм лечения системной красной волчанки современного состояния проблемы // *Медицинский совет.* — 2016. — № 8 — С. 99–105. [Klyukvina NG. Algorithm for the treatment of systemic lupus erythematosus. Current state of the problem. *Meditsinskii sovet.* 2016;(8):99–105. (In Russ).]
19. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Александров А.Е., Добровольский А.Э. Опыт применения микофенолата мопетила у больной системной красной волчанкой // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5. — № 3 — С. 88–92. [Valieva SI, Alexeeva EI, Aleksandrov AE, Dobrovol'skii AE. Use of mycophenolate mophetyl in patient with systemic lupus erythematosus. *Current pediatrics.* 2006;5(3):88–92. (In Russ).]
20. Caltik A, Demircin G, Bulbul M, et al. An unusual case of ANA negative systemic lupus erythematosus presented with vasculitis, long-standing serositis and full-house nephropathy. *Rheumatol Int.* 2013;33(1):219–222. doi: 10.1007/s00296-010-1540-0.
21. Demircin G, Oner A, Erdogan O, et al. Long-term efficacy and safety of quadruple therapy in childhood diffuse proliferative lupus nephritis. *Ren Fail.* 2008;30(6):603–609. doi: 10.1080/08860220802132171.
22. Warady BD, Lindsley CB, Robinson RG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone-mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid-therapy. *J Rheumatol.* 1994;21(3):530–535.