

*Н. В. Строгая, А. В. Сукало*

## **ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ЧАСТОТА, ПРИЧИНЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – одно из частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание с неизвестной этиологией, в основе которой лежит генетически обусловленное нарушение регуляции иммунитета. В последние годы взгляд на ЮИА и СКВ как на потенциально неизлечимые и прогностически неблагоприятные заболевания пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮИА, СКВ, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов и научными исследованиями в области генетики обоих заболеваний. Большое количество генов, ассоциированных с иммунными реакциями, могут в различной степени вызывать аутоиммунный ответ – ведущее патогенетическое звено обоих заболеваний. В статье представлены современные данные о возможном патогенезе, спектре клинических проявлений ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и системной красной волчанки (СКВ) у детей. Дана краткая характеристика патологоанатомических изменений при ЮИА и СКВ. Рассматриваются возможные факторы, в т. ч. генетические, влияющие на предрасположенность к заболеванию, процесс формирования поражения органов. Подробно освещены вопросы оценки активности заболеваний, оценки качества жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** ревматология, ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка, патогенез, HLA.

*N. V. Strogaya, A. V. Sukalo*

## **JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDHOOD: FREQUENCY, CAUSES, CLASSIFICATION AND CLINICAL MANIFESTATION**

*Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common and most disabling rheumatic diseases in children. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with unknown etiology, which is based on a genetically determined dysregulation of immunity. In recent years, the view of JIA and SLE as potentially incurable and prognostically unfavorable diseases has been revised. This is largely due to the expansion of the possibilities of early diagnosis of JIA, SLE, which allows starting active therapy at the onset of the disease, the development of a new class of basic anti-inflammatory drugs, and scientific research in the genetics of both diseases. A large number of genes associated with immune responses can, induce an autoimmune response – the leading pathogenetic link in both diseases. The article presents modern data on the possible pathogenesis, spectrum of clinical manifestations of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE) in children. A brief description of the pathological changes in JIA and SLE is given. Possible factors are considered, incl. genetic, affecting the predisposition to the disease, the process of the formation of organ damage. The issues of assessing the activity of diseases, assessing the quality of life of patients are discussed in detail.*

**Key words:** rheumatology, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, pathogenesis, HLA.

**В** последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в лечении системных заболеваний соединительной ткани в детском возрасте. Они представляют группу хронических заболеваний, требующих пожизненной лекарственной терапии, часто приводящих к инвалидизации детского населения.

### **Ювенильный идиопатический артрит**

Наиболее частым заболеванием из этой группы является ревматоидный артрит. Впервые в 1946 году учеными J. A. Coss, R. H. Boots был предложен термин «ювенильный ревматоидный артрит», включающий в себя вариативность клинических проявлений заболевания в детском возрасте и существенные отличия от симптоматики ревматоидного артрита у взрослых.

В Европе ювенильный идиопатический артрит с конца 1970-х гг. включен в группу детского артрита, в основном по критериям, разработанным Wood в 1978 г., Европейской лиги против ревматизма (EULAR) под названием ювенильный хронический артрит (ЮХА, JCA). В США, с другой стороны, применялись критерии Американского колледжа ревматологии (ACR), разработанные Brewer et al. в 1977 г., и термин ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА, JRA) [1]. При этом оба термина и клинические формы ювенильного артрита схожи (системный, олигоартикулярный и олигоартикулярный варианты), но синонимами они являться не могут. Различие в классификации заключается в сроках минимальной продолжительности периода воспаления суставов (6 недель по критериям ACR, 3 месяца – EULAR), а также по включению спондилоартропатий по критериям EULAR [19]. В 1993 году для улучшения обмена международным опытом комитетом Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR) была предложена новая классификация ювенильного ревматоидного артрита, включающая в себя концепции двух предыдущих классификаций – европейской и североамериканской. Термины ЮРА и ЮХА были устранены, а все хронические воспалительные заболевания суставов были объединены под термином ювенильный идиопатический артрит (ЮИА, JIA). Классификация ILAR зарекомендовала себя на международном уровне. Она стандартизирует терминологию ЮРА, что является обязательным условием для исследований по эпидемиологии, патогенезу и терапии на глобальном уровне.

Согласно критериям ILAR, диагноз ювенильный идиопатический артрит определяется как артрит одного или нескольких суставов, возникший в возрасте до 16 лет, длительностью не менее 6 недель, а также исключены все другие ревматические заболевания. Классификация ЮИА (ILAR, 1993):

1. Системный артрит.
2. Олигоартрит:
  - а) персистирующий олигоартрит;
  - б) распространившийся олигоартрит.

3. Полиартрит, негативный по ревматоидному фактору.
4. Полиартрит, позитивный по ревматоидному фактору.
5. Псориатический артрит.
6. Артрит, связанный с энтезитом.
7. Неклассифицированные артриты.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, имеющее неуклонно прогрессирующее течение [19]. ЮИА относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации пациентов. В последние годы взгляд на ЮИА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮИА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов. Это генно-инженерные биологические агенты, которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ЮИА. Уникальный механизм и максимально избирательное действие на иммунную систему, высокая частота достижения ремиссии болезни, развитие быстрого ответа на терапию свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования эффективности и безопасности биологических агентов у больных различными вариантами ювенильного артрита. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной и биологической терапии – еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента – позволяют изменить неблагоприятный прогноз этого заболевания, улучшить качество жизни пациентов. Преобладающее число ставших взрослыми пациентов имеют относительно благоприятный функциональный исход. Особого внимания требуют пациенты с системной и олигоартикулярной вариантами, так как они имеют высокий риск развития деструктивных изменений в суставах с дальнейшим тяжелым нарушением функции.

ЮИА в детском возрасте регистрируется во всем мире. Распространенность в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6 %. Опубликованные показатели заболеваемости в Европе составляют от 3 (Франция, Danner et al., 2006) до 23 (Финляндия, Savolainen et al., 2003) на 100 000 детей [8, 11]. Согласно двум проведенным исследованиям уровень заболеваемости ЮИА в Германии составляет от 3,5 до 6,6 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет [12]. При этом отмечается недооценка заболевания в исследованиях. Отмечается увеличение количества детей с ЮИА и с сопутствующим сахарным диабетом или с другим аутоиммунным заболеванием (аутоиммунный тиреоидит, целиакия) [10].

Этиология ЮИА окончательно на данный момент не ясна. На риск развития заболевания оказывают влияние различные факторы: как генетические, так и факторы внешней среды. Так, по данным Prahald et al., вероятность развития ЮИА у братьев и сестер ребенка, страдающего данным заболеванием, в 15–30 выше, чем у населения в целом [16].

В настоящее время известно, что наличие в комплексе гистосовместимости определенных аллелей HLA I и HLA II классов предрасполагает к развитию ЮИА. Так, HLA A2, DPB1\*0201, DPB1\*08 способствуют развитию олигоартрита, в то же время HLA DRB1\*08 обуславливает развитие серонегативного полиартрита. В свою очередь, присутствие HLA B27 предрасполагает к развитию артрита с энтезитом, ювенильного спондилоартрита, HLA BRB1\*04 – к серопозитивному полиартриту [19]. Для этих генов также характерна ассоциация с риском развития других аутоиммунных заболеваний. Таким образом, можно предположить, что дети с ЮИА и их родственники (чаще по материнской линии) более других подвержены ряду аутоиммунных заболеваний. В развитии ЮИА играют роль цитокины: ИЛ-2, 4, 6, 10, фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Считается, что ювенильный идиопатический артрит является полигенным заболеванием. Различие по формам ЮИА, клинической картине, проводимой терапии позволяет предположить, что каждая форма ювенильного идиопатического артрита имеет собственную генетическую основу.

Влияние внешних факторов в антенатальном, перинатальном периодах, в раннем возрасте может изменять характер незрелой иммунной системы, приводя к ее ослаблению или усилению. Не исключено влияние стрессовых, социально-экономических факторов. Так, по данным исследования, проведенного в Дании, риск развития ЮИА в 8 раз выше для единственного ребенка в полной семье, проживающего в городской среде, по сравнению с ребенком, имеющим братьев или сестер, проживающих с родителями в сельской местности [19]. Среди современных исследователей преобладает предположение о возможном влиянии солнечного света или дефиците витамина D в генезе развития ЮИА [19].

Патологические изменения возникают не только в суставах, но и в соединительной ткани других органов [2]. В околосуставной соединительной ткани в начале заболевания наблюдается мукоидное набухание, артериит, в последующем формируется фибриноидный некроз. В итоге на месте фибриноидного некроза образуется зрелая волокнистая соединительная ткань. В синовиальной оболочке сустава возникает синовит, который проходит три последующие стадии. В первой стадии ворсины суставного хряща отекают, в их строме наблюдается мукоидное и фибриноидное набухание, обнаруживаются макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, плазматические клетки, сино-

виальная оболочка также отекает, а в полости сустава скапливается мутная жидкость, содержащая рагоциты. Во вторую стадию происходит разрастание ворсинок, по краям суставных концов костей возникают участки грануляционной ткани, имея вид пласта (паннуса), она наплетается на суставной хрящ. В дальнейшем хрящ разрушается, костная поверхность эпифизов костей обнажается. Микроскопически выявляется фиброз синовиальной оболочки, очаги фибриноида, встречаются поля грануляционной ткани, состоящей из нейтрофилов, плазматических, лимфоцитов и макрофагов. В третью стадию формируется фиброзно-костный анкилоз. Висцеральные проявления ЮИА проявляются в виде васкулита и полисерозита, характерна гиперплазия лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, часто выявляется плазматическая трансформация лимфоидной ткани [2].

Клиническая картина ЮИА переменчива и зависит от количества пораженных суставов, наличия системных проявлений. Так, в системном варианте ЮИА выделяют два подварианта: системный вариант с олигоартритом и системный вариант с полиартритом. Общим для системных форм является наличие триады: лихорадка, сыпь и артрит [1]. Для системной формы с олигоартритом характерно острое начало с фебрильной лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, увеличением печени и селезенки, ограниченным суставным синдромом. Системный вариант с полиартритом характеризуется подострым началом с субфебрильной лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, генерализованным суставным синдромом с дебюта заболевания.

Основным клиническим проявлением является суставной синдром. Он характеризуется болью, припухлостью, деформацией, ограничением движений, повышением температуры кожи над пораженным суставом. Чаще у детей поражаются крупные и средние суставы: коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные, реже – мелкие суставы кисти. Прогностически неблагоприятным является поражение тазобедренных суставов у детей [19].

Внесуставные проявления ЮИА проявляются лихорадкой, наличием сыпи, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, поражением внутренних органов, задержкой роста, развитием остеопороза, поражением глаз. Лихорадка может носить субфебрильный либо фебрильный характер. Сыпь рассматривается чаще как проявление системных вариантов ЮИА. Она может быть пятнистой, пятнисто-папулезной, может носить петехиальный характер. Наличие гепатоспленомегалии характерно для системных вариантов ЮИА. Характерно увеличение лимфатических узлов всех групп чаще при системных формах заболевания, реже при олигоартрикулярных вариантах. Клинически лимфатические узлы мягко- или плотноэластичные, подвижные, безболезненные, неспаивающиеся с окружающими тканями.

В полиартикулярном варианте выделяют два подтипа: отрицательный по ревматоидному фактору (РФ-негативный) и положительный (РФ-позитивный). Для обоих вариантов характерно симметричное поражение мелких и крупных суставов конечностей, шейного отдела позвоночника. При РФ-негативном варианте имеется высокий риск развития увеита, заболевание дебютирует чаще в 3-летнем возрасте, в то же время РФ-позитивный вариант дебютирует в возрасте от 10 лет и старше, чаще у женского пола, характерно поражение мелких суставов кистей и стоп.

Олигоартикулярный (пауциартикулярный) вариант делится на три подтипа в зависимости от пола, возраста дебюта заболевания. Пауциартикулярный вариант, встречающийся преимущественно у девочек, дебютирует в возрасте 1–6 лет, с наличием антинуклеарного фактора (АНФ), РФ-негативный, отрицательный по HLAB27, характерен высокий риск развития иридоциклита.

Олигоартикулярный вариант, чаще поражающий мальчиков, является отрицательным по РФ, могут определяться АНФ, HLAB27. Время начала заболевания происходит в возрасте 8–12 лет и характеризуется агрессивным течением суставного синдрома с поражением крупных суставов, суставов пяточной области, стоп, поясничного отдела позвоночника, илеосакрального сочленения и нередко развитием иридоциклита.

Олигоартикулярный вариант, встречающийся у обоих полов, часто имеет доброкачественное течение, негативный по АНФ, РФ, HLA-B27.

Артрит с энтезитом, основным клиническим проявлением которого является сочетание артрита и энтезита, характеризуется болью в спине, носительством HLAB27. Характерен передний увеит, дебют у мужского пола после 8-летнего возраста, отягощенный семейный анамнез (наличие HLAB27-ассоциированных болезней у лиц первой и второй линии родства). Также для артрита с энтезитом характерно наличие воспалительного заболевания кишечника [1].

Основным клиническим проявлением ЮИА является артрит [16]. Для детского возраста наиболее характерно поражение крупных и средних суставов, в частности лучезапястные, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные, гораздо реже поражаются мелкие суставы кисти. Изменения в пораженном суставе характеризуются припухлостью, ограничением движений и деформацией, болью, локальным повышением температуры. Течение артрита неуклонно прогрессирующее с развитием деформаций и контрактур.

У детей с ЮИА можно выделить стадии анатомических и функциональных изменений, степень активности процесса [1]. Выделяется 4 анатомические стадии по Штейнброкеру: 1 стадия – эпифизарный остеопороз; 2 стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели; 3 стадия –

деструкция хряща и кости, подвывихи в суставах; 4 стадия – наличие фиброзного или костного анкилоза. Также выделяется 4 функциональных класса: 1 класс – сохранена функциональная способность суставов; 2 класс – ограничений функциональной активности суставов без ограничения к самообслуживанию; 3 класс – ограничений функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию; 4 класс – самообслуживание невозможно. Помимо определения функциональных классов, важным является также определение качества жизни у пациентов с ЮИА [6]. Чтобы оценить субъективно качество жизни, измерить функциональную способность к самообслуживанию, были разработаны различные оценочные шкалы, например Juvenile Arthritis Functionality Scale (JAFS, Filocamo et al., 2007), Juvenile Arthritis Self- Report Index (JASI), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQI), Generic Core Scales (Varni et al., 2002), Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale (PRQL, Filocamo et al., 2010) и другие. Наиболее часто используемым инструментом для измерения функциональной способности к самообслуживанию является оценка по анкете CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Она содержит 30 вопросов по 8 сферам повседневной жизни (уход за собой, одевание, еда, прогулки, активность). В каждой сфере деятельности пациент (либо родители) самостоятельно отвечает при помощи четырех категорий ответов: 0 – возможно без проблем; 1 – немного сложно; 2 – очень сложно; 3 – невозможно. Функциональный индекс является средним значением для 8 функциональных сфер жизни и может принимать значения от 0 (без ограничений) до 3 (максимум ограничений). Значения 0,125, 0,625 и 1,75 означают легкое, умеренно легкое и тяжелое ограничение функциональной активности [6].

На современном этапе активность заболевания можно определить при помощи шкалы JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Она позволяет оценивать текущую активность заболевания у отдельного пациента. Рассчитывается сумма четырех составляющих шкалы в зависимости от количества суставов и может иметь значения между 0–101, 0–57, 0–40 [7]. Используются предельные значения для характеристики определенной стадии заболевания. Так, предельное значение JADAS для неактивного заболевания имеет значение 1, для минимальной активности заболевания – 2 для олигоартрита или 3,8 для полиартрита.

Можно также оценить риск поражения суставных либо внесуставных структур. Для этого используется Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) [18]. В настоящее время разработаны две версии: JADI-A для оценки повреждения суставов и JADI-E для оценки внесуставных повреждений. JADI-A позволяет оценить 36 суставов или суставных групп на наличие повреждений

по шкале от 1 до 2 баллов, максимальный балл составляет 72. JADI-E содержит 13 пунктов в 5 различных органах и системах, каждый пункт оценивается от 0 до 1 балла в зависимости от отсутствия либо наличия повреждений соответственно, исключение составляет поражение глаз, оно оценивается от 0 до 3 баллов (3 балла соответствует развитию слепоты). Максимальный общий балл составляет 17.

Целью терапии ЮИА является обеспечение сохранения максимальной возможной функциональности и качества жизни пациента. В терапии ЮИА используются различные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные, глюкокортикостероиды (как системно, так и место- интрасуставно), базисные противоревматические препараты (метотрексат), генно-инженерные биологические препараты (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб) [19].

### Системная красная волчанка

Другим частым заболеванием является системная красная волчанка (СКВ). Заболевание впервые научно описано в 1828 году, когда французский врач-дерматолог Bielt описал кожные признаки СКВ. Спустя 45 лет другой врач-дерматолог Kaposhi отметил, что у некоторых пациентов, кроме кожных проявлений заболевания, имеются симптомы поражения и внутренних органов. В 1890 году английский врач W. Oslier обнаружил, что СКВ может протекать без поражения кожи. Возможность более точно подтвердить заболевание появилась только в 1948 году, после того как английский врач W. Hargraves обнаружил в крови LE-клетки, представляющие собой зрелые нейтрофилы, в цитоплазме которых при микроскопическом исследовании обнаруживаются круглые или овальные включения в виде гомогенных аморфных масс. Эти включения представляют собой осколки ядер других клеток. Это открытие имело важное значение: оно послужило поводом к изучению патогенеза заболевания. Доказательством аутоиммунной природы заболевания является тот факт, что в 1954 году в крови пациентов с СКВ были выявлены определенные антитела, которые действовали против собственных клеток организма.

Распространенность СКВ в Европе и Северной Америке составляет около 40 на 100 000 человек, в эту группу включены дети и взрослые. У женщин детородного возраста вероятность развития заболевания почти в 10 раз выше по сравнению с мужчинами [19].

Распространенность среди детей значительно меньше и составляет около 5–10 на 100 000. СКВ редко дебютирует у детей в дошкольном возрасте, подъем заболеваемости отмечается с возраста 8–9 лет, пик приходится на 14–25 лет. Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в 1991 году в США, показатели распространенности в возрастной

группе 10–20 лет составляют 20 случаев на 100 000 среди американок африканского происхождения, 13 на 100 000 среди американок латиноамериканского происхождения. В Германии, по состоянию на 2010 год, зарегистрировано 8800 пациентов с СКВ, из них 2500 детей. Среднее время дебюта заболевания у пациентов – 12 лет, из них только 23 % – лица мужского пола [19].

СКВ – системное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение регуляции иммунной системы, прежде всего В-лимфоцитов, определяющее синтез специфических антител и иммунных комплексов к антигенам ядер собственных клеток организма с последующим развитием иммунного воспаления. Этиология СКВ по настоящее время остается неясной. Предполагается роль различных факторов. По данным Wakeland et al. имеются доказательства связи с СКВ трех семейств генов: HLA, системы комплемента и семейства рецепторов FCγ [20]. О влиянии наследственного фактора свидетельствует высокая частота развития СКВ в семьях больных: носительство HLA-DR2 или HLA-DR3 повышает риск развития СКВ в 2–3 раза, а наличие гаплотипов HLA-A1, B8, DR3 определяет 10-кратное повышение риска развития СКВ у представителей европеоидной расы. Давно известна предрасположенность к СКВ при дефиците факторов системы комплемента. Дефицит C2 часто связан с возникновением СКВ, а редкий дефицит C1q сопровождается тяжелым, агрессивным течением СКВ. Функция рецепторов FCγ заключается в связывании антител IgG и иммунных комплексов и последующем их удалении. Предположительно наличие аллелей FCγRIIa и FCγRIIIa связано с развитием СКВ [14]. Имеется ассоциация СКВ с генами, которые обнаруживаются и при других ревматических заболеваниях (например, STAT4 и PTPN22, играющие роль в развитии ревматоидного артрита). По результатам последних исследований обнаружены новые гены, а также их комбинации, которые имеют связь с развитием СКВ, это NIP1, PRDM1, JAZF1, TLR7, FCGR3B. Помимо этого, число копий гена TLR7 играет роль в дебюте заболевания в детском возрасте [9].

Высока роль эпигенетических факторов. Регулирование экспрессии генов достигается за счет связывания факторов транскрипции с ДНК и последующего метилирования ДНК и модификации белков гистонов. По данным Ballestar et al. имеется гипометилирование некоторых генов, которые играют роль в патогенезе СКВ (ITGAL, CD40LG, CD70, PPP2CA) [4].

Большое количество генов, ассоциированных с иммунными реакциями, могут в различной степени вызывать аутоиммунный ответ – ведущее патогенетическое звено заболевания. Данные гены относятся к разным группам. Одна группа генов кодирует белки, участвующие в апоптозе, например, Fas-белок, Bcl-2.

Другая группа генов кодирует белки и цитокины сигнальной передачи – интерферон-α, ИЛ-2, CD22. Третья группа представлена генами, участвующими в формировании аутоиммунитета. Она включает белки, которые устраняют иммунные комплексы или антитела к ядерным белкам собственных клеток. К этой группе относятся факторы системы комплемента, рецепторы Fcγ [14].

Таким образом, можно предположить, что в основе развития СКВ лежат многочисленные генетические нарушения.

Среди факторов, играющих роль в развитии СКВ, кроме генетических причин, следует отметить гормональную составляющую (активность заболевания повышается во время беременности и в послеродовом периоде), избыточную инсоляцию (изменяет антигенные свойства ДНК клеток кожи, высвобождает интерлейкины (ИЛ) 1, 3, 6 и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), способствуя развитию локального воспаления). Имеется ряд теорий о возможной роли некоторых вирусов в развитии аутоиммунного процесса [17].

При СКВ нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам в дальнейшем приводит к развитию аутоиммунного воспаления с продукцией аутоантител В-клетками, в первую очередь к хроматину ДНК (нуклеосоме), его отдельным компонентам, нативной ДНК и гистонам. Согласно исследованию М. Odendahl (2000), В-клетки при СКВ, которые продуцируют антитела против ядерных клеток, клонально размножаются, в то же время В-клетки, которые не контактировали с антигенами собственных клеток, уменьшаются, стимулируется передача сигнала через рецепторы В-клеток, как при Т-клеточно-зависимом иммунном ответе [15]. Прослеживается корреляция активности заболевания с количеством В-клеток, продуцирующих аутоантитела. В дальнейшем происходит иммунная реакция, приводящая к потере иммунологической толерантности.

Следует отметить, что патологоанатомические изменения при СКВ разнообразны [1]. Первично происходит изменение сосудов микроциркуляторного русла с возникновением артериолитов, капилляритов, венулитов. Далее васкулит вызывает вторичные изменения – от формирования фибриноида до некроза. Наиболее яркие и выраженные изменения развиваются в рыхлой соединительной ткани (подкожной, суставной, межмышечной) и в стенках сосудов. А. В. Струков выделил 5 групп изменений при СКВ. К 1 группе относятся некротические и дистрофические изменения в соединительной ткани, особенностью является высокое содержание ядерного белка и хроматина в фибриноиде. Вторая группа характеризуется межклеточным воспалением всех органов, в том числе и нервной системы, с вовлечением в процесс микроциркуляторного русла и формированием капилляритов, артериолитов, венулитов. Клиническим проявлением данной группы изме-

нений является полисерозит. К третьей группе относятся склеротические изменения – исход изменений первой и второй групп. Микроскопически выявляется характерный признак СКВ – периартериальный «луковичный» некроз в селезенке. Четвертую группу изменений составляют очаги скопления лимфоцитов, плазматических клеток в селезенке, лимфатических узлах, костном мозге. Микроскопически светло окрашенные ядерные тельца (т. н. гематоксилиновые тельца) относятся к пятой группе изменений. Появление ядерных телец связано с гибелью клеток. В дальнейшем происходит фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами и образуются характерные для СКВ волчаночные клетки. Данные клетки могут быть обнаружены в стенке сосудов, лимфатических узлах, костном мозге, селезенке.

Согласно данным, полученным S. M. Benseler, V. Bader-Meunier, T. Lee, клинические проявления СКВ у детей могут быть разнообразны и поражать любой орган [3, 5, 13]:

- а) астенический синдром, дефицит массы тела, 80–90 %;
- б) поражение кожи и слизистых оболочек, 70–90 % (в 30–40 % случаев наблюдается повышенная светочувствительность);
- в) поражение опорно-двигательной и мышечной систем, 60–80 %;
- г) формирование нефрита, 50–80 %;
- д) гипертермический синдром, 50–70 %;
- е) изменения в периферической крови, 50–70 %;
- ж) гепатоспленомегалия 30–40 %;
- з) поражение желудочно-кишечного тракта, ~30 %;
- и) поражение ЦНС, 20–40 %;
- к) поражение легких, 20–40 %;
- л) поражение сердца, 10–30 %.

Среди поражений кожи и слизистых оболочек выделяют [5, 13]:

- а) сыпь по типу «бабочки», 30–50 %;
- б) очаговая или диффузная алопеция, 10–40 %;
- в) афтозный стоматит, 10–30 %;
- г) васкулит, капиллярит, 10–25 %;
- д) симптом Рейно, 10–15 %;
- е) дискоидная экзантема, 5–10 %;
- ж) околоногтевая эритема, ~10 %.

В клинической практике широко используется классификация СКВ под редакцией В. А. Насоновой [1]. В классификации учитываются характер течения заболевания и его активность. В зависимости от начала заболевания, наличия генерализации процесса, клинической картины, прогрессирования заболевания выделяют следующие характеры течения:

– острый, характеризуется острым началом, генерализацией процесса с полисиндромной клинической картиной, часто неблагоприятным исходом;

– подострый, начало постепенное, характерна поздняя генерализация, волнообразное течение и более благоприятный прогноз;

– первично-хронический, начало моносиндромное, поздняя генерализация с малосимптомной клинической картиной, благоприятный прогноз.

Диагностические критерии СКВ основаны на пересмотренных критериях классификации Американского колледжа ревматологии (ACR) 1997 г. [19]. Обычно диагноз СКВ требует 4 из 11 критериев, включая один клинический критерий и один иммунологический или наличие люпус-нефрита с наличием антинуклеарных антител (ANA) или антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsДНК).

Выделяют три степени активности: 1 (низкую), 2 (умеренную) и 3 (высокую) [3]. При активности 1 (низкой) степени общее состояние не нарушено, нет изменений в лабораторных показателях, клинически выявляется кожный и суставной синдромы. При 2 (умеренной) степени активности выявляется субфебрильная лихорадка, имеются признаки поражения различных органов, наблюдаются полиартралгии либо полиартрит, дерматит, нефрит без нефротического синдрома, миокардит. Характерно умеренное повышение СОЭ до 25–45 мм/ч, определяются АНФ, АТ к ДНК, ЦИК, LE-клетки в умеренных титрах. При 3 (высокой) степени активности отмечается фебрильная лихорадка, поражение внутренних органов, ЦНС, кожи, слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата. Характерны выраженные изменения лабораторных показателей.

Для определения тактики терапии пациента, оценки активности заболевания используются балльные шкалы SELENA-SLEDAI (Selena Modification – Systemic Lupus Erythematosus Disease Index Activity) [19]. Проводится оценка выраженности клинических показателей у пациента в течение 10 дней, предшествующих осмотру, интерпретируется суммарный балл согласно классификации степени активности СКВ:

- а) очень высокая активность – IV (20 баллов и выше);
- б) высокая активность – (11–19 баллов);
- с) умеренная активность – (6–10 баллов);
- д) минимальная активность – (1–5 баллов);
- е) отсутствие активности – 0 баллов.

Основные цели терапии СКВ – снижение активности процесса, достижение ремиссии у пациента. В терапии СКВ применяются различные группы иммуносупрессивных препаратов: глюкокортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, гидроксихлорохин [1].

## Литература

1. Самсыгина, Г. А., Щербак М. Ю. Кардиология и ревматология детского возраста. – М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – 744 с.
2. Струков, А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия: учебник. 5-е изд. – М.: Литтера, 2010. – 880 с., ил.
3. Bader-Meunier, B., Armengaud J. B., Haddad E. et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus:

a French multicenter study // *J Pediatr.* – 2005. – Vol. 146. – P. 648.

4. Ballestar, E., Esteller M., Richardson B. C. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 7143–7147.

5. Benseler, S. M., Silverman E. D. Systemic lupus erythematosus // *Ped Clin North Am.* – 2005. – Vol. 52. – P. 443–467.

6. Consolaro, A., Bracciolini G., Ruperto N. et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score // *Arthritis Rheum.* – Vol. 64, № 7. – P. 2366–2374.

7. Consolaro, A., Ruperto N., Bazso A. et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* – 2009. – Vol. 61, № 5. – P. 658–666.

8. Danner, S., Sordet C., Terzic J. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33, № 7. – P. 1377–1381.

9. Garcia-Ortiz, H., Velázquez-Cruz R., Espinosa-Rosales F. et al. Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1861–1865.

10. Hermann, G., Thon A., Mönkemöller K. et al. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis // *J Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, № 4. – P. 930–935.

11. Kaipiainen-Seppänen, O., Savolainen A. Changes in the incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Finland // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40(8). P. 928–932.

12. Koskull, S., Truckenbrodt H., Holle R. et al. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: A prospective study // *Ann Rheum Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 940–945.

13. Lee, T., von Scheven E., Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents // *Curr Opin Rheumatol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 415–421.

14. Niederer, H. A., Clatworthy M. R., Willcocks L. C. et al. FcγRIIB, FcγRIIIB, and systemic lupus erythematosus // *Ann N Y Acad Sci.* – 2010. – Vol. 1183. – P. 69–88.

15. Odendahl, M., Jacobi A., Hansen A. et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus // *J Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 5970–5979.

16. Prahalad, S. A., Glass D. N. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2008. – Vol. 21. – P. 6–11.

17. Rozenblyum, E. V., Levy D. M., Allen U. et al. Cytomegalovirus in pediatric systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical manifestations // *Lupus.* – 2015. – Vol. 24. – P. 730.

18. Viola, S., Felici E., Magni-Manzoni S. et al. Development and validation of a clinical index assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis & Rheumatism.* – 2005. – Vol. 42, № 7. – P. 2092–2102.

19. Wagner, N., Denneker G. Pädiatrische Rheumatologie. 2 Auflage. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. – P. 564.

20. Wakeland, E. K., Liu K., Graham R. R. et al. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus // *Immunity.* – 2001. – Vol. 15. – P. 397–408.

## References

1. Samсыгина, Г. А., Шчербакова М. Ю. Pediatric cardiology and rheumatology. – М.: ID Medpraktika-M, 2004. – 744 p.
2. Strukov, A. I., Serov V. V. Pathological anatomy: textbook. 5th edition. – М.: Litter, 2010. – 880 p., ill.
3. Bader-Meunier, B., Armengaud J. B., Haddad E. et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study // *J Pediatr.* – 2005. – Vol. 146. – P. 648.
4. Ballestar, E., Esteller M., Richardson B. C. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 7143–7147.

5. *Benseler, S. M, Silverman E. D.* Systemic lupus erythematosus // *Ped Clin North Am.* – 2005. – Vol. 52. – P. 443–467.
6. *Consolaro, A., Bracciolini G., Ruperto N. et al.* Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score // *Arthritis Rheum.* – Vol. 64, № 7. – P. 2366–2374.
7. *Consolaro, A., Ruperto N., Bazzo A. et al.* Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* – 2009. – Vol. 61, № 5. – P. 658–666.
8. *Danner, S., Sordet C., Terzic J. et al.* Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33, № 7. – P. 1377–1381.
9. *García-Ortiz, H., Velázquez-Cruz R., Espinosa-Rosales F. et al.* Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1861–1865.
10. *Hermann, G., Thon A., Mönkemöller K. et al.* Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis // *J Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, № 4. – P. 930–935.
11. *Kaipainen-Seppänen, O., Savolainen A.* Changes in the incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Finland // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40(8). P. 928–932.
12. *Koskull, S., Truckenbrodt H., Holle R. et al.* Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: A prospective study // *Ann Rheum Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 940–945.
13. *Lee, T., von Scheven E., Sandborg C.* Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents // *Curr Opin Rheumatol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 415–421.
14. *Niederer, H. A., Clatworthy M. R., Willcocks L. C. et al.* FcγRIIB, FcγRIIIB, and systemic lupus erythematosus // *Ann N Y Acad Sci.* – 2010. – Vol. 1183. – P. 69–88.
15. *Odendahl, M., Jacobi A., Hansen A. et al.* Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus // *J Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 5970–5979.
16. *Prahalad, S. A., Glass D. N.* A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2008. – Vol. 21. – P. 6–11.
17. *Rozenblyum, E. V., Levy D. M., Allen U. et al.* Cytomegalovirus in pediatric systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical manifestations // *Lupus.* – 2015. – Vol. 24. – P. 730.
18. *Viola, S., Felici E., Magni-Manzoni S. et al.* Development and validation of a clinical index assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis & Rheumatism.* – 2005. – Vol. 42, № 7. – P. 2092–2102.
19. *Wagner, N., Denneker G.* Pädiatrische Rheumatologie. 2 Auflage. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. – P. 564.
20. *Wakeland, E. K., Liu K., Graham R. R. et al.* Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus // *Immunity.* – 2001. – Vol. 15. – P. 397–408.

Поступила 29.11.2021 г.