

И.С. Лебец
С.Р. Толмачева
Н.С. Шевченко

ГУ «Институт охраны
 здоровья детей и подростков
 НАМН Украины», Харьков

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: системная красная волчанка, дети, подростки, лечение.

Резюме. Обобщен клинический опыт и изложены особенности дебюта системной красной волчанки (СКВ) у детей в период полового созревания, описаны основные клинико-лабораторные проявления заболевания на современном этапе. Приведены используемые подходы к лечению данного контингента больных. Дана характеристика эволюции СКВ на фоне терапии в ближайшие 5 лет болезни.

До настоящего времени системная красная волчанка (СКВ) относится к тяжелым по проявлениям и исходам заболеваниям, однако, правильно выбранная тактика лечения с использованием современных технологий, начиная с первых месяцев болезни, существенно изменяет эволюцию и прогноз волчаночного процесса [1, 2]. Длительные наблюдения пациентов с СКВ свидетельствуют о том, что по-прежнему для данного заболевания у взрослых характерны полисистемность поражений и многообразии проявлений в рамках каждой системы, неуклонное, но в ряде случаев и более медленное, прогрессирование по сравнению с прошлыми годами. За последние десятилетия и в подростковом возрасте произошли определенные изменения в симптоматике дебюта СКВ и последующих этапов развития болезни [3–5]. Вместе с тем, в полной мере за этот период особенности течения заболевания у подростков не обобщены. Изложенное требует тщательного изучения не только для оценки проявлений болезни в современных условиях в целом, но и решения вопросов рационального лечения.

Цель данного исследования — совершенствование диагностики и лечения СКВ у подростков на основании уточнения особенностей начала и эволюции заболевания.

Для решения поставленной цели проанализирована симптоматика СКВ на 1-м году болезни и в последующие 5 лет от дебюта у 46 подростков в возрасте 10–18 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» за период 2005–2011 гг. Больные в клинику поступали из различных регионов Украины: Восточного (Харьковская, Луганская области — 41,3%), Западного (Закарпатская, Хмельницкая, Черновицкая области — 10,9%), Южного (Запорожская, Херсонская, Николаевская области и Республика Крым — 6,1%), Центрального (Полтавская, Кировоградская области), Северного (Сумская область — 21,7%).

Среди больных 40 (86,9%) — девушки и 6 (13,1%) — юноши. До 13 лет заболели 41,3% пациентов, в более старшем возрасте — 58,7%. Следует особо отметить, что у 19,6% девушек СКВ дебютировала в период раннего пубертата, накануне или в течение 1-го года появления менструаций.

Диагноз СКВ устанавливали с учетом классификационных критериев (ACR, 1997) при наличии не менее 4 из 11 критериев [1, 2]. Следует отметить, что в первые недели, а иногда и более длительно у части больных это вызывало определенные диагностические трудности в виду отсутствия необходимого количества признаков болезни. Сроки установления правильного диагноза с учетом последующих его подтверждений при ретроспективной оценке распределялись следующим образом: в течение 1-го месяца болезни у 11,6% пациентов, на 2–3-м месяце процесса — у 23,3%, 4–6-м месяце — у 20,9%, после 6 мес и до 1 года — у 27,9% пациентов. В целом до полугодия от возникновения первых симптомов правильный диагноз был установлен у половины подростков (55,8%) до года — у 84,7% больных. У 16,3% больных диагноз СКВ окончательно был определен на протяжении 2-го (4,7%) года или последующих лет (11,6%) болезни. Период от появления первых признаков заболевания до установления правильного диагноза в среднем составил $9,9 \pm 1,3$ мес. Больные длительно лечились не по поводу основного заболевания (СКВ) в случае изолированных проявлений или преобладания в клинической симптоматике: упорного суставного синдрома с артритом мелких и средних суставов (6,9%), различных изменений на коже лица (4,7%), тромбоцитопении (4,7%), гемолитической анемии (2,3%), изменений в моче (2,3%). Среди неправильных диагнозов в первые месяцы болезни отмечали следующие: лихорадка неясного генеза, нарушение терморегуляции, аллергическая сыпь, рецидивирующая крапивница, иммунодефицитное состояние, энцефалопатия, вегето-сосудистая дистония, реактивный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, пиелонефрит, гломерулонефрит, острый живот.

Только у части больных удалось четко определить конкретные предшествующие факторы — острая респираторная вирусная инфекция (26,1%), инсоляция (13,1%), детские инфекционные заболевания (4,3%). Течение по дебюту болезни у большинства (66,7%) подростков было подострым, реже (24,4%) — острым, изредка (8,9%) — первично хроническим. Проявления СКВ в дебюте расценивались у $1/5$ больных как тяжелые, у остальных —

средней тяжести. По степени активности пациенты распределялись следующим образом: I степень — 11,1%, II — 51,1%, III — 37,8%. С учетом частоты развития в первые месяцы СКВ определились такие синдромы и проявления: суставной (82,6%), кожный (80,4%), гемопатия (66,7%), кардит (60,9%), капилляриты (52,2%), нефрит (39,1%), трофический синдром (37,8%), пульмонит (36,9%), поражение центральной нервной системы (30,4%), гепатит (21,7%), нефропатия (13,0%), антифосфолипидный синдром (10,9%), поражение периферической нервной системы (4,3%). Анализируя частоту синдромов в сравнении с данными наших многолетних наблюдений за предыдущие десятилетия (1975–1999) [4], следует отметить увеличение гемопатий, пульмонита, люпус-нефрита и антифосфолипидного синдрома. Наиболее частыми первыми признаками СКВ были: «бабочка», другие высыпания на коже различного характера, сухость и выпадение волос, капиллярит, артралгия, эрозии на слизистой оболочке рта, увеличение печени, кардит, явления нефрита, повышение температуры тела.

Оценивая проявления СКВ по отдельным системам, следует отметить, что для изменений на коже наиболее характерной была эритема на лице, преимущественно на спинке носа и щеках в виде «бабочки» (78,3%). Редко очаг эритемы локализовался на груди в зоне декольте. У большинства больных наблюдалась повышенная чувствительность кожи к инсоляции. Дискоидные волчаночные очаги (8,3%) имели гиперемизированные края, проявлялись инфильтрацией, наличием эритематозных бляшек. Сетчатое ливедо имело место только у некоторых подростков, в основном при антифосфолипидном синдроме. В период активации волчаночного процесса нередко выявлялись эрозии на слизистой оболочке полости рта и хейлит, капилляриты на ладонях и внутренней поверхности фаланг пальцев верхних конечностей.

К числу наиболее частых синдромов в подростковом возрасте следует отнести суставной синдром, в симптоматике которого преобладала артралгия или периферический артрит. Последний чаще носил мигрирующий, непостоянный и у многих больных рецидивирующий характер. Однако у 4 пациентов в дебюте заболевания стойко сохранялись в течение нескольких месяцев признаки четко выраженного синовита в нескольких суставах, беспокоила продолжительная утренняя скованность, что было расценено как ювенильный ревматоидный артрит. В целом у анализируемых пациентов преимущественно поражались мелкие суставы кистей, коленные и реже лучезапястные суставы. Деструктивные изменения на рентгенограммах отсутствовали.

Среди висцеритов особо следует выделить поражение почек, которое, как указывалось, в первые месяцы болезни имело место более чем у 1/3 подростков и проявлялось сразу в виде четких клинико-лабораторных признаков нефрита или невыраженной протеинурии, микрогематурии. Для изменений в сердце характерным было развитие

миокардита с умеренным расширением границ сердца, приглушенностью его тонов, тахикардией. Эндокардит и перикардит отмечали редко. Частым проявлением СКВ было поражение легких — пульмонит, которое четко коррелировало с активностью болезни и диагностировалось клинически и рентгенологически. Плеврит выявлялся только у отдельных (10,9%) больных. К числу частых проявлений СКВ на начальных этапах болезни относилось поражение нервной системы (центральной и периферической). У пациентов отмечалась головная боль, эмоциональная лабильность, эпизоды депрессии, признаки невропатии, поведенческие нарушения у некоторых подростков — выраженные психические нарушения. Увеличение печени, селезенки, лимфаденопатия нередко выявлялись на начальных этапах развития болезни, но существенно не влияли на тяжесть проявлений заболевания и в большей мере подчеркивали остроту процесса и выраженность его активности. В дебюте СКВ нередко отмечали повышение температуры тела, чаще в пределах субфебрильных цифр, общую слабость, утомляемость, анорексию, уменьшение массы тела, усиленное выпадение волос. В первые месяцы развития СКВ такие проявления, как синдром Рейно развивались редко. СКВ у подростков в течение 1–2-го месяца болезни в основном сразу проявлялись двумя и более симптомами или синдромами, причем у разных пациентов клиническая симптоматика даже в рамках поражения одной системы варьировала. Наиболее тяжело протекала СКВ при развитии серозита.

По данным лабораторных исследований у большинства наблюдаемых был снижен гемоглобин (77,8%), количество эритроцитов (55,6%), у 1/3 отмечалась лейкопения и лимфопения, у 11,0% — тромбоцитопения. Изменения в моче проявлялись протеинурией и гематурией, выраженность которых зависела, по-видимому, от варианта волчаночного нефрита. Как правило, развитие нефрита сопровождалось снижением общего комплемента. Показатели числа циркулирующих иммунных комплексов нарастали соответственно степени активности СКВ. LE-клетки определялись у 53,9% больных, а весь LE-феномен — у 1/5 пациентов, что не исключает диагностическую значимость этих показателей на ранних этапах волчаночного процесса. Антитела к ДНК в дебюте СКВ выявлялись у 77,4% подростков, антинуклеарные антитела (АНА) — у 80,0%. Указанное подчеркивает диагностическую ценность антител к ДНК и АНА в дебюте СКВ, особенно, учитывая тот факт, что необходимый набор (4 из 11) диагностических признаков только по клиническим проявлениям для установления диагноза СКВ часто бывает неполным.

Известна большая приверженность СКВ у взрослых лиц женского пола, на что указывает большинство исследователей [1, 2]. Этот факт подтверждался и среди больных подростковой возрастной группы. При этом установлено, что

в целом клинически у юношей и девушек СКВ с учетом характера течения, тяжести и активности процесса статистически не отличалась. Между тем, минимальная активность болезни у лиц мужского пола наблюдалась существенно чаще, чем у девушек ($p < 0,01$). У юношей реже развивался и был менее выражен кожный синдром, поражение центральной нервной системы, но более отчетливо проявлялись серозиты и среди таких больных СКВ протекала достаточно тяжело с высокой степенью активности ($p < 0,5$). В дебюте и на 1-м году развития СКВ у юношей также менее часто отмечалась анемия ($p < 0,01$), тромбоцитопения ($p < 0,05$), АНА ($p < 0,01$).

Чрезвычайно актуальной и сложной остается проблема лечения подростков с СКВ. Сложность выбора терапии обусловлена тем фактом, что течение СКВ непрогнозируемо, в связи с чем чрезвычайно трудно предусмотреть эффективность лечения и исход заболевания. Из имеющихся противовоспалительных средств самыми эффективными в настоящее время следует считать глюкокортикостероидные гормоны (ГК). Они обладают выраженным иммуносупрессивным действием, а потому являются препаратами выбора при СКВ, протекающей остро или подостро с выраженной активностью процесса.

Как свидетельствует наш опыт, в начале заболевания для индукции клинико-лабораторной ремиссии необходимо назначать подавляющие дозы ГК. По нашему мнению, для получения клинического эффекта время приема в течение суток и дозы ГК могут варьировать [5]. Чаще пероральный прием концентрируется в первой половине дня, начиная с 6 до 9 утра и завершаясь к 14 часам. Суточная доза делится в зависимости от величины на 2–3 приема, неравномерно, максимальная часть приходится на первый прием (около $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ суточной дозы). В случае тяжелых вариантов течения волчаночного процесса — с высокой степенью активности, быстрой генерализации, полиорганностью поражений, — назначали высокие дозы (2–3 мг/кг/сут по преднизолону). Очень высокие дозы (3,5–5 мг/кг/сут) использовали в течение нескольких дней (внутривенно) с последующим переходом на среднюю дозу (1–2 мг/кг/сут) с учетом выраженности клинических проявлений и лабораторных показателей. При тяжелых вариантах СКВ (прогрессирующий кожный синдром, поражение нервной системы, полисерозиты, нефрит с протеинурией $> 0,5$ г/сут, гемопатия с развитием тяжелой анемии и тромбоцитопении) нами применялась пульс-терапия — введение сверхвысоких доз ГК (метилпреднизолон из расчета 10–20 мг/кг, внутривенно капельно в течение 30 мин 3 дня подряд), которая при необходимости повторялась через 2 нед. Подавляющая терапия ГК перорально нами проводилась в течение 2–3 мес, затем длительно (несколько лет) продолжали лечение поддерживающими дозами. После достижения терапевтического эффекта при переходе с подавляющей на поддерживающую терапию, то

есть на этапе снижения стартовой дозы, использовали альтернирующий метод применения ГК-препаратов (чередования доз). Лечение по такой схеме проводилось длительно (12–18 мес), затем препарат назначали через день с продолжением медленного снижения дозы. В последующем проводили подбор минимальной поддерживающей дозы ГК путем отработанных способов снижения (постепенное непрерывное, альтернирующее, прерывистое).

Известно, что наряду с выраженным положительным эффектом, системное применение ГК нередко приводит к серьезным осложнениям, в связи с чем целесообразно и в детском возрасте сочетание ГК-терапии с более ранним применением цитотоксических препаратов (!). Это позволяет снизить в 1,5–2 раза стартовую дозу гормонов, продолжительность подавляющей терапии, снизить частоту, тяжесть побочных эффектов и достигнуть более быстрой и стойкой клинико-лабораторной ремиссии. Основным показанием для назначения цитостатиков является люпус-нефрит. Целесообразно применение при генерализованном кожном васкулите, пульмоните, быстром снижении уровня тромбоцитов, нервно-психических нарушениях. В острый период заболевания нами вводился циклофосфамид внутривенно в сочетании с пульс-терапией (однократное введение, чаще во 2-й день) с последующим переходом на плановые введения препарата с учетом тяжести и варианта нефрита, выраженности волчаночных проявлений. Циклофосфамид назначали из расчета 15 мг/кг (0,6–0,75 г/м² поверхности тела), но не более 1 г на введение с частотой 1 раз в 2 нед 1-й месяц, затем 1 раз в месяц на протяжении 2–3 мес, 1 раз в квартал до 12 мес под контролем числа лейкоцитов и функциональных проб печени. Для минимизации побочных эффектов суммарная курсовая доза оставалась в пределах 200 мг/кг массы тела. При наличии лейкопении менее $3 \cdot 10^9$ /л доза циклофосфамида снижалась на 25%. Среди других цитотоксических препаратов для поддержания индуцированной ремиссии патологического процесса применяли азатиоприн (в дозе 2–3 мг/кг/сут), а также метотрексат (в дозе 0,3–0,5 мг/кг однократно в неделю), длительно, на протяжении нескольких лет.

Для лечения мышечно-скелетных проявлений СКВ, лихорадочного синдрома в острый период болезни применяли нестероидные противовоспалительные средства в соответствующих возрасту терапевтических дозировках. При изолированном кожном синдроме, суставных поражениях и минимальной активности процесса в единичных случаях назначали гидроксихлорохин. В зависимости от симптоматики клинических поражений в комплексную терапию СКВ включали антикоагулянты, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в возрастных дозах; курс лечения от нескольких недель до нескольких месяцев. При антифосфолипидном синдроме в комплексе с вышеуказанными мероприятиями длительно

применяли варфарин (5–10 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту в низких дозах (0,15–0,20 г/сут), гидроксихлорохин (0,4–1,0 г/сут). Деагреганты больные получали практически постоянно, с периодической сменой препаратов. При наличии выраженных клинических проявлений, волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину IgG и IgM основными в лечении являлись цитотоксические препараты при умеренном снижении дозы ГК. Поскольку при церебральном синдроме высокие дозы ГК нежелательны, больные получали 0,7–1,0 мг/кг/сут по преднизолону с одновременным применением цитостатиков, антикоагулянтов и деагрегантов, а также симптоматической терапии (вазоактивные, ноотропные, седативные препараты, транквилизаторы).

Лечение больных СКВ — это не только наука, но и искусство. С этим мнением трудно не согласиться, учитывая своеобразное течение СКВ, с обострениями и нередко — неуклонным прогрессированием. Как показывают наши наблюдения, на этапах эволюции заболевания подростки в клинику поступали преимущественно с признаками активности волчаночного процесса. Необходимо отметить, что с увеличением длительности СКВ существенно уменьшилась доля пациентов с более высокой степенью активности заболевания. Так, на 2-м году заболевания у большинства подростков наблюдалась II и у части лиц — III степень активности (62,1%), а к 5-му году такие пациенты составили 19,5%, соответственно доля больных с минимальной активностью возросла до 80%. Безусловно, это связано с проводимой терапией. Следует подчеркнуть, что в период обострения заболевания в разные сроки от дебюта процесса частота указанных симптомов и синдромов статистически не имела достоверных различий, но на фоне регулярного лечения их проявления были менее выраженными. Это характерно для кожного, суставного, кардиального, трофического синдромов. В то же время частота таких проявлений, как плеврит, плеврит, капиллярит, изменения со стороны центральной нервной системы в отдаленный период болезни была выше, чем на 1-м году СКВ ($p < 0,01$), и они проявлялись, как правило, при более высокой его активности. Более чем в 3 раза реже по сравнению с первыми годами болезни отмечались гемопатии.

Доля больных с поражением почек с увеличением длительности заболевания постоянно увеличивалась (51,7%), причем это, как правило, не сопровождалось выраженной клинической манифестацией симптомов. Преимущественно выявлялись протеинурия различной степени, у части больных — ее нарастание, изменения в моче осадке. Стабильная монотонность плотности мочи на уровне показателей до 1,012, тенденция к повышению креатинина, изменения в показателях клубочковой фильтрации являлись признаками формирования хронической почечной недостаточности.

Что касается антител к ДНК, LE-клеток, доля их выявления в целом у больных уменьшалась мало

с увеличением сроков болезни, что свидетельствовало о напряженности в системах иммунитета, несмотря на существенную положительную клиническую динамику СКВ, хотя у большинства пациентов наблюдалось снижение титров этих показателей (70,7%) или их полное исчезновение (21,3%).

Таким образом, раннее начало и обеспечение необходимой интенсивности терапии, многолетнее этапное комплексное лечение с индивидуальным подходом, учетом характера эволюции болезни, особенностей периода полового созревания, ранней профилактики осложнений является залогом более благоприятных исходов СКВ в данном возрасте.

ВЫВОДЫ

1. СКВ у подростков на современном этапе развивается преимущественно у лиц женского пола и характеризуется многообразием клинических проявлений, острым и подострым течением процесса. Дебют заболевания чаще проявляется небольшим числом симптомов, что затрудняет установление диагноза, в дальнейшем формируется развернутая картина болезни. В последующие годы при обострениях СКВ в процесс вовлекаются ранее интактные органы и системы.

2. В дебюте СКВ у подростков для установления диагноза при отсутствии 4 классических диагностических критериев из 11, очевидно, следует принимать во внимание как дополнительный диагностический признак наличие LE-клеток. В связи с этим предположение о развитии СКВ становится более убедительным, что будет способствовать более раннему назначению адекватного лечения.

3. Поражение почек — волчаночный нефрит в первые месяцы болезни выявляется у $\frac{1}{3}$ больных СКВ, а при 5-летней продолжительности определяется у более чем половины пациентов. Клиническая картина волчаночного нефрита разнообразна, может проявляться четкой клинико-лабораторной симптоматикой или мало выраженной протеинурией, минимальной микрогематурией. Развитие волчаночного нефрита часто сопровождается снижением общего комплемента.

4. В последние годы у подростков при СКВ более часто развивается антифосфолипидный синдром, причем появление его симптоматики предшествует формированию классической картины заболевания.

5. Многообразие клинических форм и вариантов течения СКВ определяют в каждом конкретном случае неповторимость терапевтического комплекса, построенного на общих принципах терапии СКВ, но строго индивидуализированного. В настоящее время основными средствами, модифицирующими течение и улучшающими прогноз заболевания, являются ГК и цитостатические препараты, комбинация которых необходима для благоприятных исходов болезни и улучшения качества жизни пациентов.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Бережний В.В., Марушко Т.В., Марушко Ю.В.** (2009) Клінічна ревматологія дитячого віку, Київ, 192 с.
2. **Баранов А.А., Баженова Л.К. (ред.)** (2002) Детская ревматология. Москва, Медицина, 336 с.
3. **Приходько В.С. (ред.)** (2005) Дитяча кардіоревматологія. Київ, Здоров'я, 520 с.
4. **Костюріна Г.Н., Лебець І.С., Шевченко Н.С. та ін.** (2000) Системні хвороби сполучної тканини у дітей періоду статевого дозрівання: особливості перебігу та лікування. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 6: 43–46.
5. **Костюріна Г.Н., Рак Л.И., Шевченко Н.С.** (2004) Терапія СКВ у дітей и подростков, модифицирующая течение и прогноз болезни. Соврем. педиатрия, 3: 68–71.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ І ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА У ПІДЛІТКІВ

**І.С. Лебець, С.Р. Толмачова,
Н.С. Шевченко**

Резюме. Узагальнено клінічний досвіт та викладено особливості дебюту системного червоного вовчака (СЧВ) у дітей в період статевого дозрівання, описано основні клініко-лабораторні прояви захворювання на сучасному етапі. Наведено підходи, що використовуються для лікування цього контингенту хворих. Надано харак-

теристику еволюції СЧВ на фоні терапії у найближчі 5 років хвороби.

Ключові слова: системний червоний вовчак, діти, підлітки, лікування.

SOME FEATURES OF MANIFESTATION AND TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN ADOLESCENTS

I.S. Lebetes, S.R. Tolmachova, N.S. Shevchenko

Summary. The article presents the summarized clinical experience and some clinical features of systemic lupus erythematosus (SLE) on its initial stage in children during the period of sexual maturation. Clinical and laboratory manifestations of disease latter on are described. Treatment approaches used for SLE patients are presented. The disease course under the therapy in next 5 years of the disease course is described.

Key words: systemic lupus erythematosus, children, adolescents, treatment.

Адрес для переписки:

Шевченко Наталья Станиславовна
61100, Харьков,
ул. Слинько, 15, кв. 45