

Т.В. Марушко, д.м.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Системний червоний вовчак у дітей: епідеміологія, клінічна картина, діагностика

**Системний червоний вовчак (СЧВ) – одне з найпоширеніших системних дифузних захворювань сполучної тканини невідомої етіології, яке виникає на основі генетично зумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів. Ця патологія характеризується гіперпродукцією широкого спектра органонеспецифічних аутоантитіл до різних компонентів ядра, імунних комплексів, що викликають імунотоксичне пошкодження внутрішніх органів. Серед безлічі антитіл основна роль належить антитілам до ДНК або її комплексів з пістонами (нуклеосомам), у результаті чого утворюються циркулюючі імунні комплекси, які відкладаються в субендотеліальному шарі базальної мембрани судин органів, викликають запальну реакцію, активуючи комплемент, міграцію нейтрофілів, вивільняючи кініни, простагландини та інші пошкоджувальні чинники.**

Поширеність СЧВ у різних регіонах України становить 10-30 на 100 тис. населення, серед хворих переважають особи жіночої статі (90% від загальної кількості), причому в останні роки спостерігається збільшення кількості таких хворих. Переважання жіночої статі зумовлене різноманітним впливом статевих гормонів на імунну відповідь (естрогени сприяють підвищенню синтезу антитіл та Th2-цитокінів, натомість андрогени пригнічують клітинні реакції). СЧВ уражає всі вікові групи населення. У США серед дітей захворюваність на СЧВ у середньому становить 0,6 на 100 тис. дітей (PedCardiology for practitioners, 2008). В Україні у 2009 році, за даними медичної статистики, захворюваність на СЧВ серед дітей віком 0-17 років становила 0,4, а поширеність – 2,0 на 100 тис. дитячого населення. Наявність HLA-DR2 або HLA-DR3 підвищує ризик розвитку СЧВ у 2-3 рази, а носійство гаплотипу A1, B8, DR3 підвищує цей ризик у 10 разів.

У дітей максимальну кількість дебютів захворювання спостерігають після 10 років, серед хворих переважають дівчатка, але хвороба може розвинути і у хлопчиків. В останні роки реєструють випадки СЧВ у дітей раннього віку.

Пусковим механізмом у розвитку СЧВ слід вважати вплив певних екзогенних факторів:

- ультрафіолетового випромінювання – стимулює апоптоз клітин шкіри, що призводить до появи деяких внутрішньоклітинних аутоантигенів на мембрані апоптозних клітин, індукуючи тим самим розвиток аутоімунного процесу у генетично схильних дітей. Також посилює звільнення прозапальних цитокінів, що сприяє розвитку локального запалення;
- дії поліклональних В-клітинних активаторів (інфекційні агенти стимулюють загально високу імунну відповідь, головним чином продукцію лімфоцитарних антитіл або антинуклеарного фактора);
- імунізації нуклеарними антигенами. Залежно від генетичної схильності хворих це можуть бути бактеріальні чи вірусні інфекції, лікарські препарати, ультрафіолетове опромінення, щеплення тощо.

Морфологічна картина при СЧВ характеризується ураженням клітинних елементів і міжклітинних структур сполучної тканини із розвитком імунотоксичного запалення (мукоїдне набухання, фібриноїдні та проліферативно-склеротичні процеси), генералізованого ураження судин переважно мікроциркуляторного русла (продуктивний і продуктивно-деструктивний васкуліт). Серед хімічних медіаторів запалення, які забезпечують місцеві судинні реакції (вазоспазм, вазодилатацію), мають значення гістамін і серотонін, що виділяються в осередку запалення з тучних клітин, базофілів і тромбоцитів. Неврогенний вплив на тонус і просвіт судин зумовлений аксон-рефлексом і продукцією в нервових закінченнях під дією різноманітних подразників, які підтримують запальний процес. Перша безпосередня пошкоджувальна дія

на тканини викликає короточасне скорочення гладком'язових волокон у стінці артеріол і, як наслідок, їх звуження, яке швидко змінюється стійкою вазодилатацією.

Місцевий кровообіг сповільнюється, можливий розвиток стази, мікротромбозів. Сповільненню мікроциркуляції крові сприяють також підвищена в'язкість крові внаслідок ексудації плазми із судин і зростання екстраваскулярного тиску. Кровообіг, який у нормі є ламінарним (формені елементи займають центральну частину кровообігу, плазма – периферичну), у зоні запалення стає турбулентним. Клітини та плазма змішуються, і за рахунок цього збільшується можливість контакту клітин з ендотелієм. Також спостерігається посилений вихід плазми з кровоносних судин і, як наслідок, підвищення внутрішньотканинного тиску. Глибина морфофункціональних розладів залежить від ступеня активності процесу і тяжкості васкуліту.

Відповідно до МКХ-10 СЧВ включено до хвороб сполучної тканини (M32). У робочій класифікації В.А. Насонової (1986 р.) СЧВ розподіляється за характером перебігу (гострий, підгострий, хронічний), фазою хвороби (активна, неактивна), ступеня активності (мінімальна, помірна, висока або I, II, III), клінічно-морфологічними ураженнями з боку шкіри (симптом метелика, феномен Рейно, фото сенсibiлізація, алопеція, ексудативна еритема, шкірна пурпура, дискоїдний вовчак, капілярит), суглобів (артралгії, поліартрит), серозних оболонок (плеврит, перикардит, рідина в черевній порожнині), серця (перикардит, міокардит, ендокардит, коронарит), легенів (пневмоніт, легенева гіпертензія), нирок (люпус-нефрит), нервової системи (полінейропатія, головний біль, радикулоневрит, менінгоенцефаліт).

**Гострий перебіг** характеризується високим ступенем запальної активності з боку крові (різко підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитопенія, підвищені показники С-реактивного білка (СРБ), серомукоїда, високі титри антинуклеарного фактора, високі титри антитіл до двоспиральної ДНК, нуклеосом), швидким розвитком органних уражень із залученням нирок до патологічного процесу. Початок хвороби при цьому раптовий із високою лихоманкою, висипами на шкірі, артралгіями або артритом, ураженням нирок і внутрішніх органів, трофічними порушеннями.

**Підгострий перебіг** – поступовий розвиток хвороби із субфебрильною і періодично фебрильною температурою тіла, артритом або артралгіями, еритемним висипом на шкірі; спостерігаються періодичні загострення з помірним або мінімальним ступенем запальної активності із залученням до патологічного процесу нирок та інших внутрішніх органів переважно на першому році захворювання.

**Хронічний перебіг** – протягом тривалого часу (упродовж кількох років) домінує один або кілька симптомів (феномен

Рейно, дискоїдне ураження шкіри, артрит, незначна протеїнурія тощо). Процес повільно прогресує, до нього залучаються інші органи й системи.

## Клінічна картина

**Ураження шкіри та її придатків** виявляють у 70-90% пацієнтів, з них у 40% – уже в дебюті захворювання. Вони проявляються локальним ураженням (еритематозна пляма) аж до важких бульозних висипів. Для перебігу СЧВ характерна наявність еритематозних плям на шкірі обличчя – на щоках і крилах носа (симптом «метелика»). Окрім шкіри обличчя, еритематозні плями можуть з'являтися на шії, грудях, надсуглобових поверхнях колінних і над'яtkово-гомiлкових суглобів. Еритематозні плями мають темно-червоне забарвлення, на їх поверхні спостерігається лущення. Вони можуть змінювати колір відповідно до дії сонця й часу доби (увечері колір плям стає менш інтенсивним). Окрім еритематозних плям, на шкірі обличчя, шії, грудей, кінцівок можуть з'являтися кільцеподібні висипи з телеангіоектазіями і депігментацією у центрі кільця. Також висипи можуть бути у вигляді геморагій та ерозій. Характерною є фотосенсибілізація – підвищена чутливість шкіри до впливу сонячного випромінювання, посилення інтенсивності еритематозних висипів після перебування на сонці. У зв'язку з порушенням трофіки шкіри спостерігається її сухість, а також підвищена ламкість нігтів і випадіння волосся. У ділянці дистальних фаланг і подушечок пальців з'являються капілярити – набрякові еритеми з телеангіоектазіями, атрофією подушечок пальців, долонь, поверхні стоп. Стан хворого погіршується після перебування



Т.В. Марушко

на сонці, у стресових ситуаціях, при соматичних захворюваннях. У деяких пацієнтів спостерігають алопецію – витончення й посилення випадіння волосся, унаслідок чого відбувається гніздове або дифузне облісіння. Можливе випадіння також брів і вій. В активному періоді захворювання спостерігаються деформація і ламкість нігтів.

**Ураження слизових оболонок** виявляють у 30% хворих у вигляді енантеми слизової оболонки ротової порожнини, почервоіння губ із сіруватими лусочками (хейліт), ерозіями, вогнищами виразок.

**Ураження суглобів** мають вигляд артралгій в одному або кількох суглобах, артрит у міжфалангових, п'яtkово-фалангових, колінних, над'яtkово-гомiлкових суглобах, тендинітів і тендовагінітів. У результаті ішемізації кісткових структур може розвиватися асептичний некроз кісток. Ураження найчастіше симетричне. Можуть спостерігатися ранкова скутість, минаючі згинальні контракти дрібних суглобів, але без деформації самих суглобів. Крім того, не виявлено значного порушення функції суглобів, як при ювенільному ревматоїдному артриті.

**Ураження серцево-судинної системи** можливе при високому ступені запального процесу. Спостерігають розвиток перикардиту, міокардиту. Перикардит у дітей діагностують частіше, ніж у дорослих,

Таблиця 1. Класифікація уражень нирок при СЧВ згідно з класифікацією ВООЗ

Тип	Дані світлової, імунофлюоресцентної, електронної мікроскопії	Клінічно-лабораторні прояви
I	Відсутність змін	Клінічно-лабораторні прояви відсутні Прогноз сприятливий
IIA	Мезангіальний гломерулонефрит з мінімальними змінами	Клінічно-лабораторні прояви відсутні Прогноз сприятливий
IIБ	Мезангіальний гломерулонефрит (різний ступінь мезангіальної гіперклітинності з наявністю імунних депозитів в мезангії)	Протеїнурія <1 г/добу, еритроцити 5-15 у полі зору Прогноз сприятливий
III	Вогнищевий проліферативний гломерулонефрит (активне або хронічне, сегментарне чи тотальне ендоекстракапілярне ушкодження із залученням 50% клубочків)	Протеїнурія >1 г/добу, можливість розвитку нефротичного синдрому Зміни сечового осаду помірного характеру Неухильне прогресування, ризик розвитку хронічної ниркової недостатності
IV	Дифузний проліферативний гломерулонефрит (такі ж зміни, що й при III класі із залученням більш ніж 50% клубочків)	Протеїнурія >2 г/добу, гематурія, циліндрурія Неухильне прогресування, ризик розвитку хронічної ниркової недостатності Висока частота артеріальної гіпертензії
V	Мембранозний гломерулонефрит (рівномірне потовщення базальної мембрани клубочків на тлі субепітеліального і внутрішньомембранозного відкладення імунних комплексів)	Протеїнурія >3,5 г/добу, нефротичний синдром Ниркова недостатність та артеріальна гіпертензія спостерігаються рідко
VI	Хронічний гломерулосклероз (дифузний, сегментарний, атрофія каналців, інтерстиціальний фіброз, артеріолосклероз)	Хронічна ниркова недостатність різного ступеня Прогноз несприятливий

Таблиця 2. Діагностичні критерії СЧВ

Критерій	Прояви
Висипи на вилицях і щоках	Червона фіксована еритема, плоска або нависаюча над шкірою, носо-губна складка не залучена до патологічного процесу
Дискоїдні висипи	Еритематозні плями з прилеглими лусочками і фолікулярними пробками, з часом розвиваються атрофічні рубці
Фотосенсибілізація	Висипи на шкірі з'являються або посилюються після сонячного опромінення
Виразки в ротовій порожнині	Безболісні виразки на слизовій рота й носоглотки
Артрит	Запальний процес у двох або більше суглобах, характеризується болям, припухлістю, підвищенням термоактивності Можуть бути лише артралгії Відсутність деструктивних змін у кістках і контрактур
Серозит	Плеврит – шум тертя плеври, плевральний випіт на рентгенограмі й УЗД Перикардит – ознаки на ЕКГ, шум тертя перикарда, рентгенологічні й ехокардіографічні ознаки перикардиту
Ураження нирок	Стійка протеїнурія >0,5 г/добу, циліндрурія, гематурія, лейкоцитурія
Неврологічні порушення	Головний біль, психопатичні реакції
Гематологічні порушення	Гемолітична анемія з ретикулоцитозом, лейкопенія (у двох дослідженнях рівень лейкоцитів нижче $4 \times 10^9$ /л, лімфопенія, тромбоцитопенія, яка не пов'язана з прийомом специфічних лікарських засобів)
Імунологічні порушення	Виявляють антитіла до двоспіральної ДНК, ядерного антигену Хибно-позитивна серологічна реакція на сифіліс протягом не менш ніж 6 міс
Антиядерні антитіла	Підвищення титру антинуклеарного фактора (за відсутності прийому ліків, які провокують таке підвищення)
Морфологічне дослідження біоптату нирки	Фібриноїдний некроз, каріорексис, гіалінові тромби у просвіті капілярів, вогнищеве потовщення базальних мембран капілярів клубочків, тромбоцитарні тромби, артеріїти, артеріоліти

Таблиця 3. Шкала активності СЧВ SLAM

Ознаки	Ступінь активності		
	I	II	III
Втрата ваги	<10% від попередньої маси тіла	<10% від попередньої маси тіла	>10% від попередньої маси тіла
Утомлюваність	Незначна	Значна	Значна, обмежує функції дитини
Підвищення температури тіла	Субфебрильна	Субфебрильна, періодично фебрильна	Фебрильна
Синдром «метелика», ураження слизових оболонок, фотосенсибілізація	Присутня	Присутня	Присутня
Алопеція	При травмі	Спонтанне випадіння волосся	Спонтанне випадіння волосся
Еритематозні, макулопапульозні, дискоїдні висипи	<20% від загальної поверхні тіла	20-50% від загальної поверхні тіла	>50% від загальної поверхні тіла
Васкуліт	<20% від загальної поверхні тіла	20-50% від загальної поверхні тіла	>50% від загальної поверхні тіла
Геморагії на сітчатці або судинній оболонці ока	Рідко	Спостерігаються	Часто
Дифузна лімфоаденопатія	Множинні дрібні лімфатичні вузли	Множинні лімфатичні вузли розміром 1,0x1,5 см	Множинні лімфатичні вузли розміром понад 1,5 см
Гепатоспленомегалія	Печінка, селезінка не збільшені	Печінка, селезінка пальпуються на 1-4 см нижче краю ребра	Печінка, селезінка пальпуються більше ніж на 4 см нижче краю ребра
Плеврит	Немає	Можливий у нижній ділянці легень	Можливий у нижній і середній ділянках легень
Пневмоніт	Немає	Присутній	Присутній із дихальною недостатністю
Гіпертензія	Підвищення діастолічного тиску до 90 мм рт. ст.	Підвищення діастолічного тиску до 100 мм рт. ст.	Підвищення діастолічного тиску більше 100 мм рт. ст.
Синдром Рейно	Присутній	Може бути відсутнім	Може бути відсутнім
Кардит	Перикардит, який виявляється при ехокардіографічному обстеженні	Біль у ділянці грудної клітки, аритмія	Перикардит, міокардит з гемодинамічними порушеннями, аритмія
Судоми	Можливі, але дуже рідко	Можливі	Часто
Головний біль	Рідко	Рідко	Часто
Міалгія	Періодично	Часто із зменшенням активності	Втрата активності в результаті міалгії
Ураження суглобів	Тільки артралгії	Артрит	Артрит із зменшенням рухливості активності
Лейкоцити	$4000-3500 \times 10^9$ /л	$3500-2000 \times 10^9$ /л	$<2000 \times 10^9$ /л
Тромбоцити	$100-150 \times 10^9$ /л	$100-50 \times 10^9$ /л	$<50 \times 10^9$ /л
ШОЕ	20-40 мм/год	40-60 мм/год	>60 мм/год

його перебіг може бути проявом дебюту СЧВ, але без яскравої клінічної маніфестації, а також може бути сухим або ексудативним. Перикардит виявляють під час ехокардіографії у вигляді сепарації листків перикарда. Ознаки ураження міокарда – наявність симптомів серцевої недостатності й аритмії, порушення провідності у вигляді серцевих блокад, зниження скоротливої функції міокарда. Ураження ендокарда (ендокардит Лібмана-Сакса) спостерігається при панкардиті і призводить до ураження клапанно-апарату серця з відкладенням тромботичних мас на клапані, яке виявляють при ехокардіографії (бородавчасті відкладення). З часом формується набута вада серця у вигляді переважно мітральної або аортальної недостатності, розвивається недостатність кровообігу. У дітей розвиток набутих вад при СЧВ спостерігають дуже рідко. Окрім серця, уражаються судини дрібного й середнього калібру (ураження коронарних судин може призвести до ішемії міокарда і навіть інфаркту міокарда).

**Ураження нирок** (люпус-нефрит) – найбільш характерний прояв вісцеральної агресії при СЧВ, коли розвивається імунокомплексний гломерулонефрит. Його діагностують у 70% хворих на СЧВ дітей; захворювання розвивається протягом перших двох років від появи його перших симптомів.

Залежно від тяжкості клінічної картини, перебігу і прогнозу СЧВ виділяють такі клінічні варіанти вовчакового нефриту (ВН) (І.Є. Тареева, 1985):

- швидко прогресуючий ВН;
- активний ВН з нефротичним синдромом;
- активний ВН з вираженим сечовим синдромом;
- латентний ВН (нефрит з мінімальним сечовим синдромом).

Швидко прогресуючий ВН становить 10-12% серед усіх випадків уражень нирок при СЧВ, характеризується нефротичним синдромом, гіпертензією, раннім (у перші місяці) розвитком ниркової недостатності і вкрай несприятливим прогнозом. Морфологічно зазвичай виявляють дифузний проліферативний нефрит. У більшості хворих досить швидко (через 2-3 роки) настає летальний результат, проте сучасна терапія може призупинити прогресування хвороби.

Нефрит з нефротичним синдромом розвивається у 30-40% хворих на СЧВ. Особливості вовчакового нефротичного синдрому: зрідка різко виражена протеїнурія, часте поєднання з гіпертензією, гематурією, менш виражена диспротеїнемія.

Активний ВН з вираженим сечовим синдромом спостерігають приблизно у третини хворих. Клінічна картина характеризується протеїнурією вище 0,5 г/добу, постійною еритроцитурією в поєднанні з протеїнурією, лейкоцитурією.

Як окремих варіантів виділяють нефрит з мінімальним сечовим синдромом: протеїнурія нижче 0,5 г/добу, іноді незначна лейкоцитурія та еритроцитурія (одиночні елементи в полі зору), нормальний артеріальний тиск, функція нирок збережена.

Для активного ураження нирок характерні наростання протеїнурії, нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія, еритроцитурія, швидке погіршення функції нирок, високий титр антигів до нативної ДНК, а також тромбоцитопенія, анемія, високий рівень циркулюючих імунних комплексів.

Згідно з класифікацією ВООЗ виділяють шість типів ураження нирок при СЧВ за результатами біопсії і даними світлової, імунофлюоресцентної, електронної мікроскопії (табл. 1).

**Ураження м'язів** при СЧВ виявляють у 30-40% дітей. Воно характеризується ішемією, у результаті чого виникають біль у м'язах, міозит. Проте виражена слабкість при СЧВ не спостерігається. Найчастіше вражаються проксимальні м'язи кінцівок із симетричним розташуванням.

**Ураження легень** може бути у вигляді легеневого васкуліту, який провокує розвиток люпус-пневмоніту (спостерігається кашель, задишка, акроціаноз, послаблення дихання, наявність хрипів у легенях, інфільтративні тіні при рентгенографії легень). Можливий розвиток двостороннього ексудативного плевриту. При ураженні легневих судин розвивається легенева гіпертензія, під час рентгенологічного обстеження виявляють посилені легеневий малюнок, можливі ателектази у нижніх відділах легень.

**Ураження нервової системи** спостерігають майже у всіх варіантах перебігу СЧВ. Його прояви – головний біль, психічна неврівноваженість, порушення функції черепно-мозкових нервів, полінейропатія, ураження органів зору. Хвору на СЧВ дитину повинен систематично оглядати невролог для своєчасного виявлення уражень нервової системи.

**Ураження шлунково-кишкового тракту** зумовлене ступенем ураження його судин. Унаслідок відносного звуження порушується трофіка стінки і слизової оболонки, спостерігаються ерозії та виразки слизових оболонок, абдомінальний синдром у вигляді болю в животі.

**Ураження печінки** характеризується явищами вовчакового гепатиту, крім того, у хворих виявляють збільшення печінки, жовтяницю, підвищення вмісту печінкових ферментів.

**Ураження селезінки** розвивається внаслідок периваскулярного набряку або склерозу судин селезінки, проявляється у вигляді збільшення органа, яке виявляють пальпаторно.

**Особливості лабораторних обстежень.** У загальному аналізі крові відзначають підвищення ШОЕ, лейкопенію із зсувом лейкоцитарної формули вліво, лімфопенію, гіпохромну анемію, тромбоцитопенію.

При біохімічному дослідженні крові спостерігають гіперпротеїнемію, диспротеїнемію, підвищення вмісту серомукоїда, позитивний СРБ, підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів.

У результаті імунологічного дослідження крові виявляють кріопреципітати, антитіла до двоспіральної ДНК і нуклеосом, антифосфоліпідні антитіла.

У загальному аналізі сечі можна очікувати на протеїнурію, гематурію, лейкоцитурію, циліндрурію.

### Діагностика СЧВ

Діагностичні критерії СЧВ, запропоновані та доповнені Американською асоціацією ревматологів (1982, 1997) наведено в таблиці 2.

За наявності чотирьох і більше критеріїв встановлюють діагноз СЧВ. Чутливість діагностичних критеріїв становить 80-90%, специфічність – 90-96%.

Для оцінки загальної активності захворювання доцільно використовувати шкалу SLAM, розроблену американськими ревматологами (systemic lupus activity measure) (табл. 3).

У процесі встановлення діагнозу СЧВ необхідно провести диференційний аналіз з іншими пацієнтами з дифузними захворюваннями сполучної тканини: ревматоїдним артритом, дерматоміозитом, системними васкулітами, а також з онкогематологічними захворюваннями, ревматичною лихоманкою, первинним антифосфоліпідним синдромом, захворюваннями нирок (гломерулонефритом).