



СОВРЕМЕННЫЕ ОСНОВЫ ФОРМАЛИЗОВАННОГО ОПИСАНИЯ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ

© Е.М. Кучинская, М.М. Костик, В.Г. Часнык

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 68–80. doi: 10.17816/PED8268-80

Поступила в редакцию: 14.02.2017

Принята к печати: 15.03.2017

Системная красная волчанка у детей – заболевание с агрессивным и непредсказуемым в большей степени, чем у взрослых пациентов, течением, требующее адекватного мониторинга активности, эффективности терапии и органических повреждений. В обзорной части статьи описаны признанные международным сообществом индексы активности, обострения, ответа на терапию и повреждения, которые используются в педиатрических исследованиях и клинической практике; оценена их точность, чувствительность к изменениям и ограничения в применении. Рассматриваются также различные модификации известных индексов, их преимущества и недостатки. **Заключение:** для использования в ретроспективных педиатрических исследованиях может быть рекомендовано сочетание индексов ECLAM, SELENA-SLEDAI, SFI и Ped-SDI. Валидность этих индексов подтверждена международным сообществом, они просты в оценке и удобны для статистической обработки.

Ключевые слова: системная красная волчанка; системная красная волчанка у детей; индекс активности; индекс повреждения; индекс ответа на терапию; индекс обострения.

MEASURES IN ASSESSMENT OF PEDIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

© Е.М. Kuchinskaya, М.М. Kostik, V.G. Chasnyk

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(2):68-80

Received: 14.02.2017

Accepted: 15.03.2017

Systemic lupus erythematosus in children is aggressive disease with an unpredictable course and a more severe phenotype compared to adults. An appropriate monitoring of disease activity, damage and effectiveness of therapy is required. The first part of this article is review of indices and scales validated by international community for assessment of disease activity, flares, damage and response to therapy in clinical research, trials and usual clinical care; their strengths, restrictions and ability to detect changes are evaluated. We characterized different versions and modifications of standard indices, their advantages and disadvantages. **Conclusion:** The set of indices including ECLAM, SELENA-SLEDAI, SFI and Ped-SDI can be recommended for retrospective pediatric clinical studies, as they are simple for use and validated by international community.

Keywords: extremely premature infants; nursing; viability limit zone; disability; prenatal infection; innate immunity.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание с мультиорганным вовлечением, дебютирующее в детском возрасте у 10–20 % пациентов. Течение СКВ у детей харак-

теризуется большей степенью и скоростью развития органических повреждений [3]. Методы оценки активности, течения и исхода СКВ исходно были разработаны для взрослых, у которых течение болезни отличается от такового у детей. Также при оценке

СКВ в детском возрасте необходимо учитывать влияние заболевания на процессы роста и полового развития. Данная статья посвящена особенностям применения индексов активности, обострения, ответа на терапию и повреждения в педиатрических исследованиях СКВ и рутинной клинической практике при данной патологии.

1. ИНДЕКСЫ АКТИВНОСТИ

1.1. SLEDAI и его модификации

Индекс включает в себя 24 (16 клинических и 8 лабораторных) показателя СКВ, которым при-

сваивается балльная оценка от 1 до 8. Для оценки активности по SLEDAI необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней. Максимально возможное значение SLEDAI составляет 105 баллов (табл. 1). По индексу SLEDAI выделяют следующие степени активности СКВ: нет активности — ремиссия (SLEDAI 0 баллов), низкая активность (SLEDAI 1–5 баллов), средняя степень активности (SLEDAI 6–10 баллов), высокая степень активности (SLEDAI 11–19 баллов) и очень высокая степень активности (SLEDAI > 20 баллов) [6].

Таблица 1

Индекс активности системной красной волчанки (SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [1]

Признак оценивается, если присутствует во время визита или в предыдущие 10 дней		
Балл	Описание	Определение
8	Судороги	В последние 10 дней. Исключить судороги вследствие метаболических нарушений, инфекций, приема лекарств
8	Психоз	Тяжелые нарушения восприятия реальности, влияющие на повседневную активность. Включают в себя галлюцинации, алогичность, выраженную потерю связей, истощение мыслительной деятельности, неадекватность, дезорганизацию или кататонию. Исключить уремию и медикаментозные причины
8	Синдром органического поражения головного мозга	Нарушение ментальной функции со снижением ориентации, памяти и других интеллектуальных функций, возникает быстро, клинические симптомы изменчивы. Включает в себя спутанность сознания со снижением способности сфокусироваться и невозможностью длительно концентрировать внимание на окружающем плюс минимум два из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или дневная сонливость, снижение или увеличение психомоторной активности. Исключите метаболические, инфекционные и медикаментозные причины
8	Зрительные расстройства	Изменения сетчатки и глаз при синдроме красной волчанки. Включают клеточные тельца, кровоизлияния в сетчатку, серозный экссудат, или геморрагии в сосудистой оболочке, неврит зрительного нерва. Исключите гипертензию, инфекции и медикаментозные причины
8	Патология черепных нервов	Вновь возникшая сенсорная или моторная нейропатия с вовлечением черепных нервов
8	Головная боль, ассоциированная с синдромом красной волчанки	Тяжелая персистирующая головная боль: может быть мигреноподобной, не отвечает на лечение наркотическими анальгетиками
8	Острое нарушение мозгового кровообращения	Вновь возникшее. Исключите атеросклероз и гипертензию как причины
8	Васкулит	Изъязвление, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, точечные кровоизлияния. Васкулит должен быть подтвержден по данным биопсии или ангиограммы
4	Артрит	Артрит более двух суставов с болью и признаками воспаления
4	Миозит	Боль/слабость в проксимальных мышцах, ассоциированная с ростом креатинфосфокиназы/альдолазы, или изменения по ЭНМГ, или подтверждение миозита по данным биопсии
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	> 5 эритроцитов в поле зрения. Исключите камни, инфекции и другие причины
4	Протеинурия	Вновь возникшая протеинурия более 0,5 г/24 ч или недавнее увеличение более чем на 0,5 г/24 ч
4	Пиурия	> 5 лейкоцитов в поле зрения. Исключите инфекции
2	Высыпания в скуловой области	Новые или рецидивирующие высыпания на коже воспалительного характера

Таблица 1 (Окончание)

Признак оценивается, если присутствует во время визита или в предыдущие 10 дней		
Балл	Описание	Определение
2	Алопеция	Новая или рецидивирующая аномальная, очаговая или диффузная потеря волос
2	Язвы слизистых	Новые или рецидивирующие изъязвления полости рта и носа
2	Плеврит	Плевритические боли в грудной клетке, или шум трения плевры, или выпот, или утолщение плевры
2	Перикардит	Перикардиальные боли в сочетании с минимум одним из признаков: шум трения перикарда или выпот. Перикардит должен быть подтвержден по ЭКГ или ЭхоКГ
2	Низкий уровень комплемента	Снижение фракций СН50, С3 или С4 ниже минимального нормального значения лаборатории, в которой проводится исследование
2	Повышение уровня антител к ДНК	> 25 % связывания по методу Farr или выше максимального нормального значения лаборатории, в которой проводится исследование
1	Лихорадка	> 38 °С. Исключите инфекции как причину
1	Тромбоцитопения	< 100 000 тромбоцитов/мм ³
1	Лейкопения	< 3 000 лейкоцитов/мм ³ . Исключите лекарственные причины
	Общий балл	(Суммируйте баллы для всех имеющихся признаков)

В исследовании, включавшем 557 детей с СКВ, способность SLEDAI фиксировать изменения активности заболевания и служить критерием эффективности терапии была признана значимой [15].

SLEDAI — единственный индекс активности СКВ, не включающий в себя субъективные признаки (артралгии, слабость и т. д.). Именно оригинальная версия SLEDAI используется в большинстве педиатрических исследований [10], но в некоторых случаях целесообразно применять известные модификации индекса.

Mex-SLEDAI — версия индекса, разработанная в 1992 г. для развивающихся стран, включает в себя 13 признаков вместо 24, причем серологические показатели (антитела к двуспиральной ДНК и компоненты комплемента) в общий счет не входят [1].

SLEDAI-2000 (SLEDAI-2k) и *SELENA SLEDAI* (табл. 2) имеют незначительные расхождения в описаниях признаков и отличаются от оригинального индекса способностью учитывать персистирующую активность заболевания. Такие признаки, как алопеция, язвы слизистых, сыпь и протеинурия,

Таблица 2

Индекс активности системной красной волчанки модификации SELENA (SELENA SLEDAI Score, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [14]

Признак оценивается, если присутствует во время визита или в предыдущие 10 дней		
Балл	Описание	Определение
8	Судороги	В последние 10 дней. Исключить судороги вследствие метаболических нарушений, инфекций, приема лекарств или судороги в результате необратимых повреждений центральной нервной системы
8	Психоз	Тяжелые нарушения восприятия реальности, влияющие на повседневную активность. Включают в себя галлюцинации, алогичность, выраженную потерю связей, истощение мыслительной деятельности, неадекватность, дезорганизацию или кататонию. Исключить уремию и медикаментозные причины
8	Синдром органического поражения головного мозга	Нарушение ментальной функции со снижением ориентации, памяти и других интеллектуальных функций, возникает быстро, клинические симптомы изменчивы. Включает в себя спутанность сознания со снижением способности сфокусироваться и невозможностью длительно концентрировать внимание на окружающем плюс минимум два из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или дневная сонливость, снижение или увеличение психомоторной активности. Исключите метаболические, инфекционные и медикаментозные причины
8	Зрительные расстройства	Изменения сетчатки и глаз при синдроме красной волчанки. Включают клеточные тельца, кровоизлияния в сетчатку, серозный экссудат, или геморрагии в сосудистой оболочке, неврит зрительного нерва, склерит или эписклерит. Исключите гипертензию, инфекции и медикаментозные причины

Таблица 2 (Окончание)

Признак оценивается, если присутствует во время визита или в предыдущие 10 дней		
Балл	Описание	Определение
8	Патология черепных нервов	Вновь возникшая сенсорная или моторная нейропатия с вовлечением черепных нервов. Включает в себя головокружение вследствие волчанки
8	Головная боль, ассоциированная с синдромом красной волчанки	Тяжелая персистирующая головная боль: может быть мигреноподобной, не отвечает на лечение наркотическими анальгетиками
8	Острое нарушение мозгового кровообращения	Вновь возникшее. Исключите атеросклероз и гипертензию как причины
8	Васкулит	Изъязвление, гангрена, болезненные узелки на пальцах, окологонгтевые инфаркты, точечные кровоизлияния, или подтверждения васкулита по данным биопсии или ангиограммы
4	Артрит	Артрит более двух суставов с болью и признаками воспаления (т. е. болезненностью, отеком и выпотом)
4	Миозит	Боль/слабость в проксимальных мышцах, ассоциированная с ростом креатинфосфокиназы/альдолазы, или изменения по ЭНМГ, или подтверждение миозита по данным биопсии
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	> 5 эритроцитов в поле зрения. Исключите камни, инфекции и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление белка в моче в количестве > 0,5 г/сут
4	Пиурия	> 5 лейкоцитов в поле зрения. Исключите инфекции
2	Высыпания	Новые или персистирующие высыпания на коже воспалительного характера
2	Алопеция	Новая или персистирующая аномальная, очаговая или диффузная потеря волос в связи с активностью волчанки
2	Язвы слизистых	Новые или персистирующие изъязвления полости рта и носа в связи с активностью волчанки
2	Плеврит	Плевритические боли в грудной клетке, или шум трения плевры, или выпот, или утолщение плевры вследствие волчанки
2	Перикардит	Перикардальные боли, или шум трения перикарда, или выпот, или ЭКГ-признаки
2	Низкий уровень комплемента	Снижение фракций CH50, C3 или C4 ниже минимального нормального значения лаборатории, в которой проводится исследование
2	Повышение уровня антител к ДНК	> 25 % связывания по методу Фагг или выше максимального нормального значения лаборатории, в которой проводится исследование
1	Лихорадка	> 38 °С. Исключите инфекции как причину
1	Тромбоцитопения	< 100 000 тромбоцитов/мм ³
1	Лейкопения	< 3 000 лейкоцитов/мм ³ . Исключите лекарственные причины
	Общий балл	(Суммируйте баллы для всех имеющихся признаков)

учитываются не только при возникновении СКВ впервые или в случае рецидива, но и просто при их наличии [14]. Именно SLEDAI-2000 использовался в исследовании Brunner et al., посвященном валидации различных индексов согласно величине MCID (minimum clinically important difference — минимальное клинически значимое различие) для 98 пациентов, и был оценен как чувствительный к клиническим изменениям с достаточно низким MCID, равным 2 [4].

1.2. ECLAM

Оценка ECLAM включает 15 параметров: 11 из них отражают 9 разновидностей органных/си-

стемных вовлечений, 3 параметра — лабораторные показатели, 1 — общие симптомы. Максимальное значение индекса — 10 баллов (табл. 3).

В 2000 г. индекс был признан валидным для ретроспективной оценки активности заболевания по данным историй болезни [12]. В исследовании, включавшем 66 детей с вновь диагностированной СКВ, ECLAM показал себя более чувствительным инструментом в оценке изменений активности заболевания, чем SLEDAI, но был равен SLEDAI в способности прогнозировать хронический вред и необходимость применения глюкокортикостероидов [5].

Таблица 3

Европейская согласованная шкала активности СКВ (ECLAM – European Consensus Lupus Activity Measurement) [9]

№	Признак	Характеристика признака	Баллы
1	Общие симптомы: любое из перечисленного		0,5
	Лихорадка	Утренняя температура выше 37,5 °С, не связанная с инфекцией	
	Усталость	Субъективное ощущение повышенной утомляемости	
2	Симптомы поражения суставов: любое из перечисленного		1
Артрит	Неэрозивный артрит с поражением двух и более периферических суставов (запястья, дистальных или проксимальных межфаланговых суставов, пястно-фаланговых суставов)		
	Артралгии	Локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов	
3а	Симптомы активного поражения кожи и слизистых: любое из перечисленного		0,5
	Эритематозная сыпь в скуловой области	Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область	
	Генерализованная сыпь	Пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств. Может быть на любом участке тела вне зависимости от пребывания на солнце	
	Дискоидная сыпь	Эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой	
	Кожный васкулит	Включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания	
	Язвы ротовой полости	Язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом	
3б	Развитие симптомов поражения кожи и слизистых: + 1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь или отмечается нарастание выраженности признаков после последнего наблюдения		1
4	Миозит* (если подтвержден повышенными уровнями КФК, и/или данными ЭМГ, или гистологическим исследованием)		2
5	Перикардит (если подтвержден с помощью ЭКГ или ЭхоКГ)		1
6	Признаки поражений кишечника: любое из перечисленного		2
	Васкулит кишечника	Признаки острого васкулита кишечника	
	Асептический перитонит	Выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции	
7	Симптомы легочных нарушений: любое из перечисленного		1
	Плеврит	Адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически	
	Пневмонит	Единичные или множественные затемнения на рентгенограмме, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией	
	Прогрессирующая одышка	Вследствие нарастания вовлечения интерстициального компонента	
8	Симптомы психоневрологических нарушений*: любое из перечисленного		2
	Головная боль/мигрень	Недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, трудно поддающаяся лечению анальгетиками и легко — лечению кортикостероидами	
	Эпиприступ	Малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не развившиеся вследствие побочного действия лекарств и метаболических нарушений	
	Инсульт	Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу, подтвержденное инструментально	
	Энцефалопатия	Снижение памяти, ориентации, восприятия, способности к счету	
	Психоз	При отсутствии действия лекарств	

Таблица 3 (Окончание)

№	Признак	Характеристика признака	Баллы
9а	Симптомы поражений почек*†: любое из перечисленного		0,5
	Протеинурия	Суточная протеинурия > 0,5 г/сут	
	Мочевой осадок	Эритроцитурия, цилиндрурия	
	Гематурия	Макроскопическая или микроскопическая	
	Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина		
9б	Развитие симптомов поражений почек: + 2 балла, если вышеназванные признаки появляются вновь или отмечается нарастание выраженности признаков после последнего наблюдения		2
10	Признаки гематологических нарушений: любое из перечисленного		1
	Негемолитическая анемия	Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза	
	Гемолитическая анемия	Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом	
	Лейкопения	< 3500 или лимфопения < 1500 в мкл	
	Тромбоцитопения	< 100000 в мкл	
11	СОЭ	> 25 мм/ч при отсутствии других причин	1
12	Гипокомплементемия: любое из перечисленного		1
	С3	Радиальная диффузия или нефелометрия	
	СН50	Стандартный гемолитический метод	
12б	Развивающаяся гипокомплементемия: + 1 балл при значительном снижении уровня вышеперечисленных компонентов комплемента (включая и С4) по сравнению с последним наблюдением		1
<p><i>Финальный счет:</i> если при подсчете получилось не целое число, его следует округлить до меньшего при значении менее 6 и до большего при значении более 6. Если финальный счет более 10, необходимо округлить его до 10. *Если данные проявления единственные регистрируемые среди пунктов 1–10, следует добавить 2 балла. †Исключить пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности</p>			

Величина MCID для ECLAM меньше, чем для SLEDAI, и равна 1 [4]. Считается, что этот индекс выдает меньше искажений при оценке активности, так как на большой выборке охватывает все возможные значения балльной шкалы [10].

Возможные недостатки инструмента связаны с отсутствием точных временных рамок для оценки симптомов и лабораторных показателей (например, для пункта 12б не уточнены сроки со времени последнего наблюдения) [5].

1.3. BILAG

Классическая версия индекса BILAG, опубликованная в 1993 г. [8], содержит 86 признаков СКВ и оценивает 8 типов изменений: общие; кожи и слизистых оболочек; нервной системы; костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы и легких, почек, а также признаки васкулита и гематологические нарушения. Регистрируется динамика признака за последний месяц. Модифицированная версия индекса известна как BILAG-2004 [8]. Она содержит 97 признаков СКВ и оценивает не 8, а 9 типов изменений: признаки васкулита отдельно не оцениваются, при этом добавлены желудочно-кишечные и офтальмологические нарушения.

Каждый из 86 или 97 признаков, входящих в индекс, должен быть описан как «вновь возникший» (4), «ухудшение» (3), «без изменений» (2), «улучшение» (1), «отсутствует» (0) или «не проводилось» (ND). Для оценки признаков существует подробное руководство. В результате вычисления индекса получают пять классов активности от А (заболевание с высокой степенью активности) до Е (система никогда не была повреждена). Описание каждого класса содержит терапевтические рекомендации. Для удобства статистических подсчетов классам активности присвоена числовая кодировка. Ручная обработка индекса трудоемка, поэтому обычно используют компьютерную программу BLIPS (British Lupus Integrated Prospective System), содержащую калькуляторы для подсчета различных индексов активности СКВ.

В известных педиатрических исследованиях используется исключительно классическая версия индекса [10].

Применение BILAG в повседневной клинической практике ограничено трудоемкостью его вычисления, но для исследований, особенно тех, которые посвящены определенным органам вовлечениям (например, терапии люпус-нефрита

у детей и подростков), индекс незаменим благодаря исключительной чувствительности к изменениям активности заболевания [2].

1.4. SLAM

Индекс SLAM включает 10 групп признаков, соответствующих общим изменениям, поражению кожи и слизистых оболочек; глаза; ретикулоэндотелиальной системы; нервной и мышечной системы; костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы; легких; желудочно-кишечного тракта; суставов; а также лабораторные показатели — всего 31 признак. Каждому пункту присваивается балльная оценка, их сумма и является общим показателем активности заболевания (Приложение, табл. 4) [11]. Как и BILAG, SLAM учитывает субъективные жалобы и не учитывает серологические показатели.

Валидность индекса для педиатрических исследований была оценена в сравнении с другими индексами активности [2], способность SLAM фиксировать изменения активности заболевания и служить критерием эффективности терапии была признана значимой [15], с достаточно малой (но большей, чем для ECLAM, SLEDAI и BILAG) величиной MCID,

равной 4 [4]. В клинической практике SLAM может быть более гибким инструментом, чем, например, SLEDAI, благодаря градации степени тяжести органного вовлечения, но несколько более сложным в применении [10].

1.5. PGA

Самый простой в использовании инструмент оценки активности СКВ представляет собой 10-сантиметровую шкалу, градуированную от 0 до 3, где 0 означает неактивное заболевание, а 3 — заболевание с высокой активностью (рис. 1) [13]. Несмотря на простоту, в педиатрических исследованиях шкала PGA сопоставима с индексом ECLAM по способности фиксировать изменения активности заболевания, с MCID = 1 [4]. Ограничения в применении инструмента связаны с невозможностью фиксировать изменения активности заболевания по отдельным органам и системам, а также с искажениями при оценке заболевания с очень низкой активностью (из-за индивидуальных особенностей восприятия конца шкалы). В силу оптимального сочетания простоты и точности PGA может широко использоваться как в исследованиях, так и в повседневной практике.

Таблица 4

Индекс активности системной красной волчанки (SLAM – Systemic Lupus Activity Measure Index) [11]

Признак	Баллы			
	0	1	2	3
Конституциональные симптомы				
1. Потеря веса	Нет	< 10 % массы тела		> 10 % массы тела
2. Слабость	Нет	Не ограничивает нормальную активность или ограничивает ее незначительно	Ограничивает нормальную активность	
3. Лихорадка	Нет	37,5–38,5 °C		> 38,5 °C
Кожа и слизистые				
4. Язвы слизистой рта/носа, окологтевая эритема, сыпь в скуловой области, фоточувствительная сыпь, инфаркты ногтевого ложа	Нет	Присутствует		
5. Алопеция	Нет	Выпадение волос при травме	Выпадение волос спонтанное	
6. Эритематозная, пятнистая, папулезная, дискоидная сыпь, <i>lupis profundus</i> , буллезные дефекты	Нет	< 20 % площади поверхности тела	20–50 % площади поверхности тела	> 50 % площади поверхности тела
7. Васкулит (лейкоцитокластический, уртикарный, пальпируемая пурпура, сетчатое ливедо, панникулит, язвы)	Нет	< 20 % площади поверхности тела	20–50 % площади поверхности тела	> 50 % площади поверхности тела или некроз
Глаз				
8. Клеточные тельца	Нет	Присутствует		Острота зрения < 20/200

Таблица 4 (Продолжение)

Признак	Баллы			
	0	1	2	3
9. Кровоизлияния в сетчатку, сосудистую оболочку или эписклерит	Нет	Присутствует		Острота зрения < 20/200
10. Отек сосочка зрительного нерва или вторичная внутричерепная гипертензия	Нет	Присутствует		Острота зрения < 20/200 или выпадение полей зрения
Ретикулоэндотелиальная система				
11. Лимфаденопатия	Нет	Мелкие лимфоузлы	Диффузная лимфаденопатия или лимфоузлы > 1 × 1,5 см	
12. Гепато- или спленомегалия	Нет	Пальпируется на вдохе	Пальпируется вне связи с дыханием	
Легкие				
13. Плеврит/выпот в плевральной полости	Нет	Одышка или боли в грудной клетке	Одышка или боли в грудной клетке при нагрузке	Одышка или боли в грудной клетке в покое
14. Пневмонит	Нет	Обнаруживается только рентгенологически	Одышка при нагрузке	Одышка в покое
Сердечно-сосудистая система				
15. Феномен Рейно	Отсутствует	Присутствует		
16. Гипертензия (диастолическое давление, мм рт. ст.)	< 90	90–104	105–114	> 115
17. Перикардит/кардит	Нет		Боль в грудной клетке или аритмия	Миокардит с гемодинамическими нарушениями и/или аритмия
Желудочно-кишечный тракт				
18. Боли в животе (серозит, панкреатит, ишемия и т. д.)	Нет	Присутствуют	Боль с ограничением активности	Перитонеальные симптомы/асцит
Нейромышечная симптоматика				
19. Сосудистые поражения нервной системы, включая множественный мононеврит, обратимый неврологический дефицит, инсульт, тромбоз сосудов сетчатки	Нет		Множественный мононеврит, обратимый неврологический дефицит, нейропатия черепных нервов или хорей	Инсульт, миелопатия, тромбоз сосудов сетчатки
20. Судороги	Нет		Один или более эпизодов в месяц	Эпистатус
21. Кортикальная дисфункция	Нет	Легкая депрессия, расстройство личности или когнитивный дефицит	Сенсорные нарушения, тяжелая депрессия или когнитивный дефицит, ограничивающий активность	Психоз, деменция или кома
22. Головные боли (включая эквиваленты мигрени и асептический менингит)	Нет	Присутствуют симптомы	Ограничение нормальной жизнедеятельности/асептический менингит	
23. Миалгии/миозит	Нет	Присутствуют симптомы	Несколько ограничивает активность	Нетрудоспособность

Таблица 4 (Окончание)

Признак	Баллы			
	0	1	2	3
Суставы				
24. Боли в суставах	Нет	Артралгии	Синовит	Ограничение функции
Лабораторные показатели				
25. Гематокрит (мг/дл)	> 35	30–35	25–29	< 25
26. Лейкоциты (на мм ³)	> 3500	2000–3500	1000–1999	< 1000
27. Лимфоциты (на мм ³)	1500–4000	1000–1499	500–999	< 500
28. Тромбоциты (× 1000 на мм ³)	> 150	100–149	50–99	< 50
29. СОЭ по Вестергрену (мм/ч)	< 25	25–50	51–75	> 75
30. Креатинин сыворотки (мг/дл) или клиренс креатинина (%)	0,5–1,3 или 80–100 %	1,4–2,0 или 60–79 %	2,1–4,0 или 30–59 %	> 4,0 или < 30 %
31. Мочевой осадок (в поле зрения)	Норма	6–10 эритроцитов, или 6–10 лейкоцитов, или 0–3 зернистых/неэритроцитарных цилиндра, или протеинурия: следы — 1+ (< 0,5 г/л/24 ч)	11–25 эритроцитов, или 11–25 лейкоцитов, или > 3 зернистых/неэритроцитарных цилиндра, или протеинурия: 2–3+ (0,5–3,5 г/л/24 ч)	> 25 эритроцитов, или > 25 лейкоцитов, или эритроцитарные цилиндры, или протеинурия: 4+ (> 3,5 г/л/24 ч)

2. ИНДЕКСЫ ОБОСТРЕНИЯ

Индекс обострения, который используется и в педиатрических исследованиях, был разработан в исследовании SELENA и получил название SFI (SELENA Flare Index) [14]. SFI включает в себя оценку следующих изменений: величины индекса активности SELENA SLEDAI; балла по шкале PGA; терапии; ухудшения или возникновения некоторых органических/системных поражений. Согласно SFI, различают легкое/умеренное и тяжелое обострение (табл. 5).

3. ИНДЕКСЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

Для педиатрических исследований и клинической практики в 2006 г. был разработан PRINTO/ACR core set [15]. В ходе международного исследования активность заболевания у 557 детей, получавших терапию по поводу СКВ, была оценена с разницей в 6 месяцев с использованием индексов различной репрезентативности. Финальная версия композитного индекса включает в себя визуально-аналоговую шкалу PGA; визуально-аналоговую

шкалу ParGA (Родительская глобальная оценка заболевания); величину суточной протеинурии; балл согласно CHQ (Child Health Questionnaire, детский опросник, оценивающий качество жизни) и любой из индексов активности заболевания на выбор: ECLAM, SLEDAI или SLAM (табл. 6). С помощью статистических методов лучшим определением улучшения было признано следующее: по крайней мере 50 % улучшение по любым двум пунктам, при этом не более чем по одному из оставшихся пунктов может быть отмечено ухудшение более чем на 30 %.

4. ИНДЕКСЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Индекс повреждения Международной ассоциации клиник по лечению СКВ/Американской коллегии ревматологов (SDI, SLICC/ACR Damage Index) представляет собой валидированный инструмент, разработанный для оценки накопленных повреждений у пациентов с СКВ в результате заболевания или его осложнений. Для того чтобы признак был расценен как повреждение, он должен присутство-



Рис. 1. Шкала глобальной врачебной оценки активности заболевания (PGA – Physician's Global Assessment) [13]. Как вы оцениваете активность заболевания пациента в настоящее время? Проведите одну вертикальную линию на данной шкале. Балл PGA = 3 × (расстояние до отметки в см) / 10

Таблица 5

Индекс обострения SELENA (SFI, SELENA Flare Index) [14]

Легкое/умеренное обострение — одно из:	Тяжелое обострение — одно из:
Повышение счета по шкале SELENA-SLEDAI на 3 балла и более (но не более чем на 12)	Повышение счета по шкале SELENA-SLEDAI более чем на 12 баллов
Новое появление или отрицательная динамика: дискоидные поражения, фотосенсибилизация, глубокая кожная волчанка, буллезная эритема, язвы слизистой рта и носа, плеврит, перикардит, артрит, лихорадка	Новое появление/отрицательная динамика: центральная нервная система, васкулит, нефрит, миозит, тромбоцитопения $< 60 \cdot 10^9/\text{л}$, гемолитическая анемия ($\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$ или снижение более чем на 30 г/л), требующие удвоения дозы преднизолона, или увеличения дозы преднизолона более чем на 0,5 мг/кг/сут, или госпитализации
Увеличение дозы преднизолона, но не более чем на 0,5 мг/кг/сут	Увеличение дозы преднизолона более чем на 0,5 мг/кг/сут
Добавление нестероидных противовоспалительных препаратов или гидроксихлорохина из-за активности синдрома красной волчанки	Назначение циклофосфида, азатиоприна, метотрексата, микофенолата, биологического препарата из-за активности синдрома красной волчанки
	Госпитализация в связи с активностью заболевания
Увеличение балла PGA на ≥ 1 , но не более чем до 2,5	Увеличение балла PGA более чем до 2,5

вать по крайней мере 6 месяцев, чтобы различить активное воспаление и повреждение тканей [7].

Педиатрический модифицированный индекс повреждения SLICC/ACR (Ped-SDI) состоит из 41 элемента и 12 различных органов и систем. В дополнение к вопросам, включенным в Индекс повреждения SLICC/ACR, модифицированный индекс включает в себя оценку задержки роста и задержки полового созревания, которые считаются важными в оценке повреждений у детей с СКВ [7]. Повреждениям присваивается балл от 0 до 3 (табл. 7).

Применение индекса в научной практике показало его валидность в обсервационных когортных исследованиях и исследованиях, посвященных долгосрочным исходам заболевания [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор определенного инструмента оценки активности, обострения, ответа на терапию и повреждения зависит прежде всего от целей и дизайна исследования.

В клинической же практике особенно важны простота, доступность и надежность инструмента (так, по этим параметрам среди индексов активности на первом месте находится шкала PGA). Применение индексов играет важную роль в определении прогноза, первичном выборе терапии и оценке эффективности текущего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthr Rheum.* 1992;35:630-40. doi: 10.1002/art.1780350606.
- Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1354-60.

Таблица 6

Набор признаков, предложенных для оценки ответа на терапию синдрома красной волчанки у детей (PRINTO/ACR core set, final domains and suggested variables included in the core set for the evaluation of response to therapy in juvenile SLE) [15]

Компонент финального счета	Метод оценки
Глобальная врачебная оценка активности заболевания	10-сантиметровая визуально-аналоговая шкала, PGA
Поражение почек	24-часовая протеинурия
Комплексная оценка активности синдрома красной волчанки	ECLAM, или SLEDAI, или SLAM
Родительская оценка состояния ребенка	10-сантиметровая визуально-аналоговая шкала, ParentGA
Оценка качества жизни, связанного со здоровьем	Балл по опроснику CHQ (Child Health Questionnaire)
Критерий ответа на терапию — по крайней мере пятидесятипроцентное улучшение по любым двум пунктам, при этом не более чем по одному из оставшихся пунктов может быть отмечено ухудшение более чем на 30 %	

Таблица 7

Педиатрический индекс повреждения Международной ассоциации по лечению синдрома красной волчанки/Американской коллегии ревматологов (Ped-SDI, The Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) [7]

Симптомы	Возможный балл
<i>Глаза (любой глаз, клиническая оценка)</i>	
Любая катаракта в любое время	0 или 1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	0 или 1
<i>Нервная система</i>	
Когнитивные нарушения (например, дефицит памяти, затруднение счета, плохая концентрация, затруднение речи или письма, снижение производительности) или психоз	0 или 1
Судороги, требующие лечения в последние 6 месяцев	0 или 1
Инсульт в любое время (2 балла, если > 1 эпизода) или церебральная резекция, не связанная со злокачественным новообразованием	0, 1 или 2
Нейропатия периферических или черепных нервов (кроме зрительного)	0 или 1
Поперечный миелит	0 или 1
<i>Почки</i>	
Расчитанная или измеренная скорость клубочковой фильтрации менее 50 %	0 или 1
Протеинурия > 3,5 г/24 ч	0 или 1
или	
Финальная стадия почечной недостаточности (вне зависимости от диализа или трансплантации)	3
<i>Легкие</i>	
Легочная гипертензия (гипертрофия правого желудочка или акцент P2-компонента II тона)	0 или 1
Легочный фиброз (при физикальном или рентгенологическом исследовании)	0 или 1
Сморщенное легкое (при рентгенологическом исследовании)	0 или 1
Плевральный фиброз (при рентгенологическом исследовании)	0 или 1
Инфаркт легкого (при рентгенологическом исследовании) или резекция, не связанная со злокачественным новообразованием	0 или 1
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	
Стенокардия или шунтирование коронарных сосудов	0 или 1
Инфаркт миокарда в любой момент времени (2 балла, если > 1 эпизода)	0, 1 или 2
Кардиомиопатия	0 или 1
Поражение клапанов (диастолический шум, систолический шум > 3/6)	0 или 1
Перикардит в течение > 6 месяцев или перикардиоэктомия	0 или 1
<i>Периферические сосуды</i>	
Перебегающая хромота > 6 месяцев	0 или 1
Небольшая потеря тканей в любой момент времени (атрофия мягких тканей ногтевых фаланг)	0 или 1
Значимая потеря тканей в любой момент времени (дефект или ампутация пальца или конечности) (2 балла, если > 1 эпизода)	0, 1 или 2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	0 или 1
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	
Инфаркт или резекция кишки (ниже двенадцатиперстной), селезенки, печени или желчного пузыря в любой момент времени (2 балла, если > 1 эпизода)	0, 1 или 2
Мезентериальная недостаточность	0 или 1
Хронический перитонит	0 или 1
Стеноз или оперативное вмешательство на верхних отделах желудочно-кишечного тракта в любой момент времени	0 или 1

Таблица 7 (Окончание)

Симптомы	Возможный балл
Панкреатическая недостаточность, требующая замещающей терапии ферментами, или образование ложной кисты	0 или 1
<i>Костно-мышечная система</i>	
Атрофия мышц или слабость	0 или 1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая обратимые деформации, исключая асептический некроз)	0 или 1
Остеопороз с переломом или компрессионной позвонка (исключая асептический некроз)	0 или 1
Асептический некроз (2 балла, если > 1)	0, 1 или 2
Остеомиелит	0 или 1
Разрыв сухожилий	0 или 1
<i>Кожа</i>	
Рубцовая хроническая алопеция	0 или 1
Выраженное рубцевание или панникулит (кроме скальпа и ногтевых фаланг)	0 или 1
Изъязвление кожи (исключая тромбозы) в течение > 6 месяцев	0 или 1
<i>Диабет</i> (независимо от лечения)	0 или 1
<i>Злокачественные новообразования</i> (кроме дисплазии) (2 балла, если > 1)	0, 1 или 2
<i>Ранняя овариальная недостаточность</i> (менопауза у женщин моложе 40 лет)	0 или 1
<i>Недостаток роста</i>	0 или 1
<i>Отсроченный пубертат</i>	0 или 1
<p><i>Примечание:</i> Фиксируются повреждения с момента подтверждения диагноза системной красной волчанки при клинической оценке; повреждения представляют собой персистирующие изменения в анатомии, физиологии, патологии или функции, которые могут быть результатом предыдущей активности заболевания, осложнениями терапии или сопутствующими состояниями, не обусловлены активностью заболевания в настоящем и присутствуют как минимум в течение последних 6 месяцев. Одно и то же повреждение не может быть оценено дважды. Повреждения часто необратимы и кумулятивны, таким образом, балл по шкале повреждений в большинстве случаев растет или остается неизменным с течением времени. Однако некоторые формы повреждений могут улучшиться и даже исчезнуть у детей, таким образом, в некоторых случаях балл по шкале повреждений может снизиться (т. е. проявления, имевшиеся ранее и исчезнувшие, будут оценены в 0 баллов на момент настоящего осмотра). Все симптомы соответствуют глоссарию терминов оригинальной шкалы Индекс повреждения Международной ассоциации по лечению синдрома красной волчанки/Американской коллегии ревматологов. Однако рекомендовано корректировать протеинурию на рост и массу тела для маленьких детей. Недостаток роста определяется как наличие двух из трех признаков: 1) рост ниже третьего перцентиля для возрастной группы; 2) скорость роста в течение 6 месяцев ниже третьего перцентиля для данной возрастной группы; 3) пересечение как минимум двух перцентилей (5, 10, 25, 50, 75, 95 %) на шкале роста. У каждого пациента при оценке роста всегда нужно оценивать, не явилась ли задержка роста причиной низкого роста. Отсроченный пубертат определяется как задержка в развитии вторичных половых признаков на более чем 2 SD ниже среднего значения для данной возрастной группы по Таннеру. Для оценки задержки роста и отсроченного пубертата следует применять национальные стандарты или стандарты для расовой/этнической группы, к которой относится пациент (если таковые имеются), а не международные стандарты</p>	

- doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1354::AID-ANR8>3.0.CO;2-4.
- Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):556-562. doi: 10.1002/art.23204.
 - Brunner HI, Higgins GC, Klein-Gitelman MS, et al. Minimal clinically important differences of disease activity indices in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010;62:950-9. doi: 10.1002/acr.20154.
 - Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C, Feldman BM. European consensus lupus activity measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;49:335-41. doi: 10.1002/art.11111.
 - Freire EAM, Souto LM, Ciconelli RM. Assessment measures in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:70-80.
 - Gutierrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of

- Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2989-96. doi: 10.1002/art.22048.
8. Isenberg DA, Rahman A, Allen E Farewell V, et al. BILAG-2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2005;44:902-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh624.
 9. Lam GKW, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(39):120-132.
 10. Lattanzi B, Alessandro Consolaro A, Solari N, et al. Measures of Disease Activity and Damage in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research.* 2011;63(S11):112-17.
 11. Liang HI, Socher SA, Larson MA, et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1107-18. doi: 10.1002/anr.1780320909.
 12. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:445-50. doi: 10.1191/096120300678828640.
 13. Petri M, Buyon J, Kalunian K Urowitz MB, et al. Revision of the SELENA Flare Index. *Arthr Rheum.* 2009;60:16-21.
 14. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550-8. doi: 10.1056/NEJMoa051135.
 15. Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R, et al, for the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2854-64. doi: 10.1002/art.21230.

◆ Информация об авторах

Екатерина Михайловна Кучинская – аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kuchinskaya.link@gmail.com.

Михаил Михайлович Костик – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kost-mikhal@yandex.ru.

Вячеслав Григорьевич Часнык – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: chasnyk@gmail.com.

◆ Information about the authors

Ekaterina M. Kuchinskaya – Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuchinskaya.link@gmail.com.

Mikhail M. Kostik – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St Petersburg, Russia. E-mail: kost-mikhal@yandex.ru.

Vyacheslav G. Chasnyk – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.