

Мышечно-скелетные симптомы при системной красной волчанке с ювенильным дебютом

Калед М.И., Арефьева А.Н., Никишина И.П.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

При ювенильном дебюте системной красной волчанки (СКВ) поражение опорно-двигательного аппарата является одним из наиболее частых проявлений. Мышечно-скелетные симптомы могут быть обусловлены активностью самого заболевания, повреждением, сформировавшимся вследствие активности СКВ, медикаментозным воздействием, а также сопутствующим заболеванием. Не являясь жизнеугрожающими, они, тем не менее, существенно влияют на тяжесть инвалидизации и социальной дезадаптации. В статье рассматривается клиническая характеристика различных причин мышечно-скелетных проявлений при СКВ с дебютом в детском и подростковом возрасте, грамотная интерпретация которых важна для диагностики и оценки активности СКВ, а также для коррекции терапии заболевания, что может способствовать улучшению отдаленного прогноза и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; артрит; миозит; аваскулярные некрозы.

Контакты: Мария Игоревна Калед; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Калед МИ, Арефьева АН, Никишина ИП. Мышечно-скелетные симптомы при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. Современная ревматология. 2023;17(4):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-90-96

Musculoskeletal symptoms in juvenile onset systemic lupus erythematosus

Kaleda M.I., Arefieva A.N., Nikishina I.P.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

In juvenile onset systemic lupus erythematosus (SLE), musculoskeletal involvement is one of the most common manifestations. Musculoskeletal symptoms may be due to disease activity itself, organ damage due to SLE activity, drug exposure, or comorbidities. Although they are not life-threatening, they still have a significant impact on disability severity and social exclusion. This article discusses the clinical features of various causes of musculoskeletal manifestations in SLE with onset in childhood and adolescence, the adequate interpretation of which is important for diagnosing and evaluating SLE activity and for correcting the treatment of the disease, thereby improving the long-term prognosis and quality of life of patients.

Keywords: juvenile onset systemic lupus erythematosus; arthritis; myositis; avascular necrosis.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Arefieva AN, Nikishina IP. Musculoskeletal symptoms in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-90-96

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся чрезвычайным разнообразием клинических проявлений и непредсказуемым течением [1]. СКВ с ювенильным началом (юСКВ) расценивается как особый фенотип заболевания с повышенным риском неблагоприятного прогноза [2, 3]. В возрастной структуре СКВ пациенты с ювенильным началом заболевания составляют 10–25% [1, 3, 4].

Мышечно-скелетные симптомы — частое проявление юСКВ, они наблюдаются у 60–90% пациентов [1, 4, 5]. Не являясь жизнеугрожающими, эти симптомы, тем не менее, существенно влияют на качество жизни пациентов, нередко приводят к инвалидизации и нарушению функциональных возможностей.

Мышечно-скелетные симптомы в виде боли, визуальных изменений опорно-двигательного аппарата (припухлость, деформация), ограничения функции суставов, нарушения

походки могут быть проявлением самого заболевания, повреждения, сформировавшегося вследствие активности СКВ, медикаментозного воздействия, а также сопутствующей патологии. В ряде исследований, продемонстрирована зависимость частоты мышечно-скелетных проявлений юСКВ от этнической принадлежности (у представителей белой расы они встречаются чаще, чем у афроамериканцев) и от возраста (чаще возникают при дебюте в подростковом возрасте) [6, 7]. В исследовании G.V. Novak и соавт. [8] наличие мышечно-скелетных проявлений при юСКВ коррелировало с позитивностью по антителам к Ro/SSA (анти-Ro) и La/SSB (анти-La).

Самым распространенным вариантом скелетно-мышечного поражения при СКВ как у взрослых, так и у детей является патология суставов [9]. Суставные проявления СКВ подразделяют на три варианта: артрит, артропатия Жакку и Рупус (Rheupus)-синдром [10].

Высокая частота артрита при СКВ стала основанием для включения его в классификационные критерии ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. [11], критерии SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [12], а также критерии EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) / ACR 2019 г. [13]. Примечательно, что поражение суставов по-разному описывается в разных критериях. Так, в критериях ACR 1997 г. оно определяется как «неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом» [11]. Критерии SLICC 2012 г. расширяют эту дефиницию, включая в нее сочетание артралгий с утренней скованностью. В этих критериях, поражение суставов, связанное с СКВ, описывается как «синовит 2 или более суставов, характеризующийся отеком, выпотом или болезненностью в 2 или более суставах и по меньшей мере 30-минутной утренней скованностью» [12]. Это определение предполагает пересмотр концепции оценки суставного синдрома при СКВ, что может быть связано с повышением значения методов визуализации у этих пациентов. В критериях EULAR/ACR 2019 г. указано, что артрит вносит существенный вклад в подтверждение диагноза, позволяя набрать 6 из 10 баллов, необходимых для верификации диагноза СКВ [13]. На сегодняшний день в педиатрической практике большинство исследователей склоняются к мнению о наибольшей целесообразности применения у детей и подростков критериев SLICC 2012 г., имеющих оптимальное соотношение чувствительности и специфичности [14, 15].

Неэрозивный недеформирующий артрит, по данным разных исследований, встречается у 40–72,5% пациентов с юСКВ на момент манифестации заболевания [16–19]. Наиболее характерно развитие симметричного полиартрита. Самая распространенная локализация — лучезапястные суставы, пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы кистей. Боль чаще переходящая либо мигрирующая, она может иметь два пика — в утренние и вечерние часы [9]. Утренняя скованность менее продолжительна, чем при ревматоидном артрите (РА), ее длительность составляет 30–60 мин. По сравнению с РА при артрите в рамках СКВ менее выражена припухлость, что нередко служит причиной гиподиагностики [9]. Распространено мнение, что воспалительный процесс в суставах при СКВ редко приводит к эрозиям и деформациям, однако с внедрением в клиническую практику инструментальных методов визуализации доказана вероятность формирования эрозивного артрита на ранней стадии заболевания [20]. Теносиновит и тендинит считаются распространенными проявлениями, но часто остаются незамеченными из-за субклинического течения, если не проводится УЗИ или магнитно-резонансная томография (МРТ) [21, 22].

По данным M.C. Nelson и соавт. [16], при юСКВ частота артрита выше у пациентов старше 10 лет. При сопоставлении встречаемости артрита при юСКВ и при дебюте СКВ у взрослых получены противоречивые данные. L. Wen и соавт. [18] статистически значимых различий в распространенности артрита у детей и взрослых не выявили (61,4 и 67,4% соответственно). Однако N. Ambrose и соавт. [23] обнаружили существенную зависимость частоты артрита от возраста: поражение суставов имели 66% детей, 75% подростков и 93% взрослых. Нарастание частоты артрита в клинической картине заболевания у подростков по сравнению с детьми младше 10 лет зафиксировано также в исследованиях других авторов [7, 16].

В подавляющем большинстве случаев артрит при юСКВ характеризуется кратковременностью, развивается на пике активности заболевания и быстро поддается лечению, крайне редко наблюдается формирование хронического артрита. По данным A.P. Sakamoto и соавт. [24], частота хронического артрита при юСКВ составила 3,7%, в большинстве случаев в патологический процесс были вовлечены лучезапястные и голеностопные суставы, у 56% пациентов заболевание манифестировало с артрита, и первоначальным диагнозом был ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). При сопоставлении частоты формирования хронического артрита у пациентов с юСКВ и у взрослых с СКВ статистически значимых различий не выявлено (2,4 и 3,8% соответственно) [25]. У детей артрит чаще возникал на ранней стадии СКВ, характеризовался большим числом пораженных суставов и более высокой общей активностью заболевания [25].

Следствием хронического воспалительного процесса в суставах и периартикулярных мягких тканях, приводящего к периартикулярному фиброзу, является формирование вправляемых подвывихов межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, ульнарной девиации и амиотрофии — деформирующей артропатии Жакку [10]. Артропатия Жакку при юСКВ встречается реже, чем у взрослых. В исследовании A.P. Sakamoto и соавт. [24] ее частота при юСКВ составила 0,2% (6% всех наблюдений юСКВ с хроническим артритом). Большинство исследователей считают артропатию Жакку поздним проявлением СКВ, однако, как отмечают А.П. Жорняк и М.М. Иванова [26], у 26,9% пациентов с высокой воспалительной активностью деформации возникли уже в первый год болезни. Имеются единичные наблюдения ранней манифестации артропатии Жакку при юСКВ [24, 27].

Рупус-синдром, проявляющийся сочетанием симптомов СКВ и серопозитивного по ревматоидному фактору (РФ) РА, редко встречается в клинической практике. Первое описание серии наблюдений у 15 взрослых пациентов было опубликовано в 1960 г. E.C. Toone и соавт. [28]. В 1971 г. P.H. Schur рупус был выделен в отдельный синдром [29]. Его частота у взрослых варьируется от 0,01 до 9,7%. Диагноз РА у взрослых предшествует развитию СКВ в 83% случаев [30]. Рупус-синдром у детей представлен сочетанием серопозитивного по РФ ЮИА и СКВ, его частота составляет 0,7–2,5% [24]. В исследовании V. Ziaee и соавт. [31] эрозивный артрит при рупус-синдроме у детей обнаружен в 45% случаев, полиартикулярное поражение — в 70%. Обычно клинические проявления ЮИА возникали раньше, чем признаки СКВ, которые наблюдались через 2–3 года, медиана времени от начала артрита до верификации СКВ — 50,1 мес. На момент дебюта суставного синдрома у 50% пациентов выявлен антинуклеарный фактор, у 60% — РФ с последующим нарастанием титров и частоты формирования позитивности [31]. По данным N.W. Gormezano и соавт. [25], частота рупус-синдрома у пациентов, имеющих хронический артрит в рамках СКВ, выше, чем в целом при юСКВ, при этом она сопоставима у детей и взрослых — 12 и 17% соответственно.

Кроме суставного синдрома, как у взрослых, так и у детей с СКВ возможно развитие миозита [32, 33]. По данным литературы, поражение скелетной мускулатуры при СКВ в целом встречается у 4–16% больных [33]. У небольшой части пациентов миозит может быть преобладающим проявлением болезни [34]. Клинические признаки миозита включают слабость проксимальных мышц, миалгию и атрофию мышц [35].

У пациентов с миозитом обычно отмечаются повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, признаки воспаления проксимальных мышц при МРТ и аномальные результаты исследования биоптатов мышц [35]. Частота миозита при юСКВ, по данным разных исследований, колеблется от 5 до 31% [19, 35].

N. Bitencourt и соавт. [33], наблюдавшие как пациентов с юСКВ, так и взрослых больных СКВ, обнаружили миозит в 6,3% случаев. При этом у детей распространенность миозита была выше, 68% всех случаев миозита при юСКВ зафиксированы в дебюте заболевания, у 40% пациентов с СКВ и миозитом выявлены миозит-ассоциированные аутоантитела, включая анти-Ro, анти-La, антитела к рибонуклеопротеину (анти-РНП), Pm-Scl, антигену Смита [33]. Развитие миозита у пациентов с юСКВ, как и у взрослых, возможно в рамках перекрестного синдрома. Распространенность перекрестного синдрома, включающего СКВ и идиопатическую воспалительную миопатию, составляет 3,4–6,3% [36, 37].

Ряд авторов отмечает, что на вероятность развития перекрестного синдрома у больных СКВ, влияет наличие анти-РНП [33, 36, 38]. Это позволяет сделать вывод о том, что позитивные по анти-РНП пациенты с СКВ должны находиться под тщательным наблюдением для выявления формирования перекрестного синдрома, в том числе с присоединением идиопатической воспалительной миопатии. В клиническом наблюдении К.Н. Lin и J.K. Као [39] отмечен интересный факт — по мере развития миозита уровень аутоантител, специфичных для СКВ, снижался.

При наличии у пациента с СКВ миопатического синдрома важно помнить также о том, что его проявления могут быть обусловлены сопутствующей терапией глюкокортикоидами (ГК) и реже — приемом гидроксихлорохина [40]. У таких пациентов общая оценка динамики активности заболевания на момент развития миопатического синдрома с учетом данных инструментальных методов визуализации (УЗИ, МРТ) помогает уточнить его природу.

Мышечно-скелетные симптомы у детей при СКВ могут быть связаны с формированием периферической полиневропатии, которая проявляется нарушением чувствительности по полиневропатическому типу, болью преимущественно в дистальных отделах конечностей, слабостью мышц, ограничением движений в конечностях и двигательной активности в целом (в том числе нарушением ходьбы). По некоторым данным, периферическая полиневропатия как осложнение васкулопатии мелких артерий, питающих пораженные нервы, развивается в целом у 10–15% пациентов с СКВ [41, 42]. Ее частота при юСКВ составляет 0,7–13%, при СКВ у взрослых — 4–27% [43, 44]. В большинстве случаев развивается симметричная сенсомоторная полиневропатия [45]. Для пациентов с периферической полиневропатией характерны высокая активность СКВ, мультисистемное поражение, при рецидивирующем течении хуже ответ на терапию. Ряд авторов указывает на ее возможную ассоциацию с наличием антифосфолипидных антител, антител к рибосомальному протеину [42, 44].

Причиной периферического болевого синдрома, нередко ошибочно трактуемого как проявление артрита, могут быть инфаркты костного мозга (ИКМ) [46]. Частота их неизвестна, так как в основном они диагностируются, когда развивается аваскулярный некроз (АВН). ИКМ ассоциированы с высокой активностью заболевания, васкулитом, молодым возрастом,

высокой дозой ГК [46]. G.Q. Zhu и соавт [47] не обнаружили статистически значимых различий в частоте возникновения ИКМ при юСКВ и у взрослых пациентов, но отметили их ассоциацию с феноменом Рейно и наличием анти-РНП. Y. Zhang и соавт [48], обследовавшие 11 детей с СКВ без клинических признаков поражения опорно-двигательного аппарата, указали на важность проведения МРТ для ранней диагностики этой патологии: с помощью МРТ было выявлено 60 участков ИКМ (30 — в метафизарно-диафизарной области, 8 — в надколеннике, 21 — в эпифизах и 1 — в таранной кости), тогда как при рентгенографии этих зон — менее 50% очагов.

Мышечно-скелетные симптомы при юСКВ могут быть следствием не только проявлений самого заболевания, но и его осложнений — АВН, остеопороза и остеопоротических переломов. В целом, согласно данным M.J. Holland и соавт. [49], 44,2% детей и подростков с медианой продолжительности заболевания 3,8 года имеют различные необратимые изменения в результате болезни. При этом повреждения мышечно-скелетной системы занимают лидирующие позиции наряду изменениями, возникающими в результате нейропсихических нарушений, и наблюдаются у 17% пациентов уже на 2–3-м году заболевания [49].

Дебют СКВ в детском и подростковом возрасте является фактором риска развития АВН, который при локализации в области коленных суставов может проявляться в первую очередь синовитом, в области тазобедренных суставов — болью и ограничением функции, что нередко ошибочно трактуется как обострение артрита вследствие активности заболевания [50–52]. Впервые ассоциация этого осложнения с СКВ описана E.L. Dubois и L. Cozen в 1960 г. [53]. В настоящее время АВН — хорошо известная причина связанного с СКВ стойкого повреждения, распространенность которого, по разным данным, составляет 5–23% при юСКВ и достигает 40% при проведении МРТ бессимптомным пациентам [50, 54, 55]. Наличие множественных ИКМ, а также поверхностное их расположение повышают вероятность формирования АВН [46].

Y. Yang и соавт [56] обнаружили манифестные АВН у 6% пациентов с юСКВ при средней продолжительности заболевания 2,3 года. В этом исследовании у пациентов с АВН отмечалась статистически значимо более высокая частота нейролюпуса и нефрита, им чаще назначалась пульс-терапия, они имели большую кумулятивную дозу ГК с момента установления диагноза по сравнению с больными без АВН. В целом большинство исследований у пациентов с СКВ, независимо от возраста, демонстрируют, что применение ГК является основным фактором риска развития АВН [46, 47, 56, 57], хотя имеются сообщения о возникновении АВН у пациентов, не принимающих ГК [58]. Среди других упоминаемых в литературе факторов риска развития АВН следует отметить высокую общую активность заболевания, артрит, феномен Рейно, васкулит, наличие антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта, дефицит витамина D, а также расовую принадлежность (афроамериканцы, представители азиатских народов) [46, 47, 50]. Основная локализация АНБ — область коленных и тазобедренных суставов, значительно более редкая — стопы, локтевые, плечевые суставы. Характерно двустороннее поражение, частота которого при вовлечении тазобедренных суставов может достигать 90% [50]. R. Gurion и соавт. [51] в 47% случаев наблюдали

множественные АВН. По данным H.L. Tsai и соавт. [57], длительное применение гидроксихлорохина при юСКВ ассоциируется с меньшим риском развития АВН. Наибольшая частота выявления АВН в этом исследовании приходилась на возраст от 15 до 23 лет.

Периферический болевой синдром может быть также следствием остеопороза, который осложняет течение юСКВ у каждого 5-го пациента, остеопения в поясничном отделе позвоночника выявляется у 37,5% детей с СКВ [59]. К наиболее значимым факторам риска развития остеопороза у детей с СКВ относят отягощенный семейный анамнез по остеопорозу, поражение почек, выявление анти-Ro, волчаночного антикоагулянта, длительное применение и высокую кумулятивную дозу ГК, прием антикоагулянтов, циклофосфамида, антиконвульсантов, дефицит витамина D, низкую двигательную активность, а также расовую принадлежность (афроамериканцы, представители азиатских народов) [46, 60]. S. Nao и соавт. [60], наблюдавшие 40 детей со средней продолжительностью СКВ 15 мес, продемонстрировали, что низкий уровень витамина D и нарушения костного метаболизма сохраняются, даже если заболевание находится в стадии ремиссии (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index, SLEDAI <4), при этом уровень RANKL (лиганда, связывающегося с внеклеточным доменом рецептора активатора NF-κB) в сыворотке крови повышен, а экспрессия остеопротегерина (ОПГ) снижена. Авторами сделан вывод, что в случае ремиссии заболевания ГК участвуют в возникновении и развитии аномального ремоделирования кости посредством RANKL/ОПГ, способствуя прогрессированию остеопороза, которое коррелирует с кумулятивной дозой ГК [60]. При наличии остеопоротической спондилопатии с компрессионными переломами позвонков при юСКВ нередко наблюдается вторичный корешковый синдром, который при отсутствии локальной симптоматики в месте перелома ошибочно может приниматься за периферический суставной синдром в рамках активности основного заболевания. По данным С.М. LeBlanc и соавт. [61], частота остеопоротических переломов позвонков у детей с ревматическими заболеваниями в целом составила 4,4 на 100 пациенто-лет, доля пациентов с юСКВ среди них достигала 28,6%, бессимптомные переломы выявлены в 43% случаев. Авторы этого исследования установили следующие факторы риска остеопоротического перелома позвонков: наличие активности в первые 12 мес болезни, значительное увеличение индекса массы тела и снижение минеральной плотности костной ткани в первые 6 мес болезни [61].

Еще одной проблемой, связанной с мышечно-скелетной болью, с которой сталкиваются врачи в реальной клинической практике, является фибромиалгия (ФМ). F. Wolfe и соавт. [62] с помощью предварительных критериев ACR 2010 г. диагностировали ФМ у 36,7% пациентов с СКВ. В этом исследовании пациенты имели большую продолжительность заболевания, однако описаны отдельные клинические наблюдения, в которых ФМ возникала за несколько лет до развернутой клинической картины СКВ [63]. ФМ у детей школьного возраста в целом встречается в 2–6% случаев, в основном у девочек [64]. При юСКВ ФМ выявляется чаще — до 12% случаев, у взрослых с СКВ она наблюдается в 8,2–61% случаев. Проявления ФМ не коррелируют с ак-

тивностью СКВ, среди ассоциированных с ее развитием факторов выделяют фотосенсибилизацию, язвы слизистой оболочки, вторичный синдром Шегрена [65, 66]. Наличие ФМ связано с депрессивными состояниями и существенно влияет на качество жизни пациентов с СКВ независимо от возраста [65, 66].

В работе E. Elefante и соавт. [67] частота ФМ у больных с низкой активностью СКВ оказалась существенно выше, чем у пациентов с более высоким уровнем активности болезни (12 и 5,9% соответственно). Большая часть этих пациентов дает своему состоянию худшую оценку, чем врач, что иллюстрирует еще одну проблему, нередко ошибочно трактуемую как проявление обострения СКВ, — катастрофизацию боли. J.T. Jones и соавт. [68] при исследовании 50 пациентов с юСКВ в возрасте 8–20 лет без коморбидной патологии с продолжительностью болезни около 2,5 года, ее низкой активностью и средним значением индекса повреждения 0,6 выявили у 40% из них клинически значимую боль, не коррелировавшую с активностью заболевания. У каждого 5-го пациента в этом исследовании фиксировался максимальный индекс по шкале катастрофизации боли (>26), что существенно отражалось на качестве жизни, несмотря на отсутствие признаков активности СКВ и значимых повреждений. Катастрофизация боли при юСКВ ассоциируется с депрессией и хронической усталостью [68, 69].

Говоря о скелетно-мышечных проявлениях у пациентов с юСКВ, нельзя не отметить еще один важный аспект — возможность появления подобной симптоматики за счет сопутствующих заболеваний, среди которых важное место занимают инфекции и новообразования [46, 70, 71]. По данным S. Bao и соавт. [70], риск инфекций, в первую очередь бактериальных, существенно возрастает у детей с юСКВ уже в первые 6 мес после верификации диагноза, ассоциируется с общей высокой активностью заболевания, лимфопенией и поражением почек. В работе Y.F. Huang и соавт. [71] остеомиелит выявлялся при СКВ в 8,5 раз чаще, чем в популяции, особенно часто при юСКВ, в 50% случаев наблюдалась хронизация процесса. Риск развития остеомиелита ассоциировался с высокой дозой ГК, сосудистыми нарушениями, АВН [46, 71]. Главным образом поражаются кости нижних конечностей, что нередко имитирует суставную боль [46]. Наличие локальной симптоматики с уплотнением мышц при юСКВ требует исключения также гнойного миозита, даже при отсутствии повышения уровня ферментов мышечного распада [72].

Таким образом, скелетно-мышечные проявления при юСКВ представлены широким спектром патологии, включающей не только неэрозивный полиартрит, но и другие признаки активности самого заболевания, а также его осложнений (АВН, остеопороз и ассоциированные с ним состояния), а в ряде случаев и коморбидных заболеваний. Для точной верификации природы скелетно-мышечных нарушений необходима комплексная топическая диагностика, основанная на грамотной клинической оценке (в том числе с участием смежных специалистов) и данных инструментальных методов визуализации. Своевременное распознавание скелетно-мышечных симптомов при юСКВ будет способствовать проведению персонализированной терапии и улучшению отдаленного прогноза.

1. Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, et al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):290-301. doi: 10.1002/art.40697.
2. Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus — Are children miniature adults? *Clin Immunol*. 2022 Jan;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907.
3. Асеева ЕА, Ли́ла АМ, Соловьёв СК и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Современная ревматология. 2022;16(5):13-21. [Aseeva EA, Lila AM, Solov'ev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):13-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21.
4. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):345-64. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007.
5. Gamal SM, Fouad N, Yosry N, et al. Disease characteristics in patients with juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: A multi-center comparative study. *Arch Rheumatol*. 2021 Dec 24;37(2):280-287. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.8888.
6. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus*. 2021 Apr;30(4):597-607. doi: 10.1177/0961203320984251.
7. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*. 2020 Apr;29(5):474-481. doi: 10.1177/0961203320909156.
8. Novak GV, Marques M, Balbi V, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Feb;16(2):132-135. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.004.
9. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):53-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.022.
10. Dörner T, Vital EM, Ohrndorf S, et al. A Narrative Literature Review Comparing the Key Features of Musculoskeletal Involvement in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther*. 2022 Jun;9(3):781-802. doi: 10.1007/s40744-022-00442-z.
11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
12. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
13. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
14. Batu ED, Akca UK, Kisaarslan AP, et al. The Performances of the ACR 1997, SLICC 2012, and EULAR/ACR 2019 Classification Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2021 Jun;48(6):907-914. doi: 10.3899/jrheum.200871.
15. Chang LS, Huang PY, Kuo HC, et al. Diagnostic accuracy of the American College of Rheumatology-1997, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012, and the European League Against Rheumatism-2019 criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022 Sep;21(9):103144. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103144.
16. Nelson MC, Chandrakasan S, Ponder L, et al. Clinical Determinants of Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus among Early and Peri-Adolescent Age Groups. *Children (Basel)*. 2022 Nov 30;9(12):1865. doi: 10.3390/children9121865.
17. Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N, et al. Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa. *Lupus*. 2017 Feb;26(2):186-194. doi: 10.1177/0961203316660625.
18. Wén L, Chen Z, Jin Z, et al. Clinical and laboratorial outcome of different age-onset systemic lupus erythematosus patients in Jiangsu, China: a multicentre retrospective study. *Sci Rep*. 2022 Jun 23;12(1):10683. doi: 10.1038/s41598-022-14840-4.
19. Кале́да МИ, Никишина ИП, Салу́гина СО, Родио́новская СР. Особенности дебюта системной красной волчанки в детском возрасте по данным ретроспективного исследования. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(3):99-104. [Kaleda MI, Nikishina IP, Salugina SO, Rodionovskaya SR. Features of the debut of systemic lupus erythematosus in childhood according to a retrospective study. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(3):99-104. (In Russ.)].
20. Ceccarelli F, Natalucci F, Olivieri G, et al. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: not only Rhupus. *Lupus*. 2021 Nov;30(13):2029-2041. doi: 10.1177/09612033211051637.
21. Tani C, Carli L, Stagnaro C, et al. Imaging of joints in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Sep-Oct;36 Suppl 114(5):68-73. Epub 2018 Oct 1.
22. Ogura T, Hirata A, Hayashi N, et al. Comparison of ultrasonographic joint and tendon findings in hands between early, treatment-naive patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2017 Jun;26(7):707-714. doi: 10.1177/0961203316676375.
23. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016 Dec;25(14):1542-1550. doi: 10.1177/0961203316644333.
24. Sakamoto AP, Silva CA, Ferriani MP, et al. Characterization of chronic arthritis in a multicenter study of 852 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int*. 2016 Dec;36(12):1641-1648. doi: 10.1007/s00296-016-3564-6.
25. Gormezano NW, Silva CA, Aikawa NE, et al. Chronic arthritis in systemic lupus erythematosus: distinct features in 336 paediatric and 1830 adult patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):227-31. doi: 10.1007/s10067-015-3127-3.
26. Жорняк АП, Иванова ММ. Деформирующая артропатия кистей (синдром Жакку) при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):42-46. [Zhornyak AP, Ivanova MM. Deforming arthropathy of the hands (Jacquoux syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;(4):42-46. (In Russ.)].
27. Martini A, Ravelli A, Viola S, Burgio RG. Systemic lupus erythematosus with Jaccoud's arthropathy mimicking juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987 Sep;30(9):1062-4. doi: 10.1002/art.1780300915.
28. Toone EC, Irby R, Pierce EL. The L.E. cell in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci*. 1960 Nov;240:599-608.
29. Schur PH. Systemic lupus erythematosus. In: Beeson PB, McDermott W, editors. *Cecil-Loeb Textbook of Medicine*. Philadelphia: Sanders; 1971. P. 821.
30. Li J, Wu H, Huang X, et al. Clinical analysis of 56 patients with rhupus syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Aug;93(10):e49. doi: 10.1097/MD.0000000000000049.
31. Ziaee V, Moradinejad MH, Bayat R. RHUPUS Syndrome in Children: A Case Series and Literature Review. *Case Rep Rheumatol*. 2013;2013:819629. doi: 10.1155/2013/819629.
32. Tiniakou E, Goldman D, Corse A, et al. Clinical and histopathological features of myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2022 Mar;9(1):e000635. doi: 10.1136/lupus-2021-000635/

33. Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 Jun;29(7):776-781. doi: 10.1177/0961203320918021.
34. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):217-30. doi: 10.1053/s0049-0172(03)00133-1.
35. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. High prevalence of myositis in a southeastern United States pediatric systemic lupus erythematosus cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Aug 9;9:20. doi: 10.1186/1546-0096-9-20.
36. Maazoun F, Frikha F, Snoussi M, et al. Systemic lupus erythematosus/myositis overlap syndrome: report of 6 cases. *Clin Pract*. 2011 Nov 2;1(4):e89. doi: 10.4081/cp.2011.e89.
37. Mondal R, Sarkar S, Nandi M, et al. Overlap syndrome: a child cohort. *Indian J Pediatr*. 2013 May;80(5):434-5. doi: 10.1007/s12098-012-0825-6.
38. Shah S, Chengappa K, Negi V. Systemic lupus erythematosus and overlap: A clinician perspective. *Clinical Dermatology Review*. 2019; 3(1):12-17. doi: 10.4103/CDR.CDR_44_18.
39. Lin KH, Kao JK. Overlap syndrome in a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus and anti-Jo antibody-positive polymyositis: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Oct 21;20(1):92. doi: 10.1186/s12969-022-00753-z.
40. Silver EM, Ochoa W. Glucocorticoid-Induced Myopathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2018 Mar 11;19:277-283. doi: 10.12659/ajcr.906377.
41. Florica B, Aghdassi E, Su J, et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):203-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.001.
42. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010 Feb; 28(1):61-73. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.004.
43. Almeida RT, de Arruda Campos LM, Aikawa NE, et al. Peripheral polyneuropathy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Bras J Rheumatol*. 2009;49:362-374.
44. Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, et al; UK JSLE Cohort Study. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus*. 2021 Oct;30(12):1955-1965. doi: 10.1177/09612033211045050.
45. Hanly JG, Li Q, Su L, et al. Peripheral Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):67-77. doi: 10.1002/art.41070.
46. Rella V, Rotondo C, Altomare A, et al. Bone Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2022 May 22;23(10):5804. doi: 10.3390/ijms23105804.
47. Zhu GQ, Qiu HX, Ma XM, Liu MX. Clinical Study on Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Knee Bone Infarction. *Int J Clin Pract*. 2022 Jul 18;2022:7025811. doi: 10.1155/2022/7025811.
48. Zhang Y, Duan XM, Mei HB. Imaging findings of bone infarction in children with systemic lupus erythematosus. *Zhongguo Gu Shang*. 2018 Mar 25;31(3):272-275. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.03.016.
49. Holland MJ, Beresford MW, Feldman BM, et al; PRINTo and PRCSG Investigators. Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1621-1629. doi: 10.1002/acr.23531.
50. Yang Y, Kumar S, Lim LS, et al. Risk Factors for Symptomatic Avascular Necrosis in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2304-9. doi: 10.3899/jrheum.150464.
51. Gurion R, Tangpricha V, Yow E, et al; Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Apr 23;13:13. doi: 10.1186/s12969-015-0008-x.
52. Jin W, Yang X, Lu M. Juvenile-onset multifocal osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 15;100(2):e24031. doi: 10.1097/MD.00000000000024031.
53. Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1960 Oct 22;174:966-71. doi: 10.1001/jama.1960.03030080028005.
54. Brunner HI, Silverman ED, To T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb; 46(2):436-44. doi: 10.1002/art.10072.
55. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug 15; 49(4):501-7. doi: 10.1002/art.
56. Yang Y, Calvo-Alen J, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun; 65(6):785-90. doi: 10.1136/ard.2005.040428. Epub 2005 Nov 3.
57. Tsai HL, Chang JW, Lu JH, Liu CS. Epidemiology and risk factors for avascular necrosis in childhood systemic lupus erythematosus in a Taiwanese population. *Sci Rep*. 2020 Sep 23;10(1):15563. doi: 10.1038/s41598-020-71923-w.
58. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1998 Aug; 37(8):895-900. doi: 10.1093/rheumatology/37.8.895.
59. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):1966-73. doi: 10.1002/art.22691.
60. Hao S, Zhang J, Huang B, et al. Bone remodeling serum markers in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Jul 27;20(1):54. doi: 10.1186/s12969-022-00717-3.
61. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al; Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in Pediatric Population (STOPP) Consortium. Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders. *J Bone Miner Res*. 2015 Sep;30(9):1667-75. doi: 10.1002/jbmr.2511.
62. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1113-22. doi: 10.3899/jrheum.100594.
63. Kötter I, Neuscheler D, Günaydin I, et al. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol Int*. 2007 Sep;27(11):1031-9. doi: 10.1007/s00296-007-0413-7.
64. Ting TV, Barnett K, Lynch-Jordan A, et al. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr*. 2016 Feb;169:181-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.011.
65. Buskila D, Press J, Abu-Shakra M. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Aug;25(1):25-8. doi: 10.1385/CRIAI.25.1:25.
66. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rua-Figueroa H, et al; RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER); Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER). Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2 Suppl 96):S40-7. Epub 2015 Nov 17.
67. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, et al. Articular involvement, steroid treatment and fibromyalgia are the main determinants of patient-physician discordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 14; 22(1):241. doi: 10.1186/s13075-020-02334-5.
68. Jones JT, Cunningham N, Kashikar-Zuck S, Brunner HI. Pain, Fatigue, and Psychological Impact on Health-Related Quality of Life in Childhood-Onset Lupus. *Arthritis Care*

Res (Hoboken). 2016 Jan;68(1):73-80. doi: 10.1002/acr.22650.
 69. Donnelly C, Cunningham N, Jones JT, et al. Fatigue and depression predict reduced health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Lupus*. 2018 Jan;27(1):124-133. doi: 10.1177/0961203317716317.
 70. Bao S, Lu J, Huang H, et al. Major Infec-

tions of Newly Diagnosed Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Multidiscip Healthc*. 2023 May 24;16:1455-1462. doi: 10.2147/JMDH.S408596.
 71. Huang YF, Chang YS, Chen WS, et al. Incidence and risk factors of osteomyelitis in adult and pediatric systemic lupus erythematosus: a nationwide, population-based cohort

study. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):19-26. doi: 10.1177/0961203318811601.
 72. Blay G, Ferriani MP, Buscatti IM, et al. Pyomyositis in childhood-systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016 Jan-Feb;56(1):79-81. *English, Portuguese*. doi: 10.1016/j.rbre.2014.04.005.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 3.06.2023/20.07.2023/23.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article has been conducted within basic scientific topic № 1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>
 Арефьева А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4156-5062>.
 Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>