

# Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов

Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Ключкина Н.Г., Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Кошелева Н.М., Цанян М.Э., Меснянкина А.А., Панафикина Т.А., Кондратьева Л.В., Середавкина Н.В., Герасимова Е.В.

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

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

#### Контакты:

Сергей Константинович Соловьев;  
sksoloviev@mail.ru

#### Contact:

Sergei Soloviev;  
sksoloviev@mail.ru

Поступила 19.11.14

Начало нового тысячелетия ознаменовано существенным прогрессом в развитии ревматологии: более глубоко изучен патогенез многих ревматических заболеваний (РЗ), валидированы критерии диагностики, разработаны индексы активности, внедрены понятия ремиссии и обострения, большое внимание стало уделяться изучению качества жизни пациентов. Существенно расширена возможность фармакотерапии иммуновоспалительных РЗ за счет появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Изменилась и стратегия терапии пациентов с РЗ. В 2010 г. выдвигается концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) для ревматоидного артрита, а позднее для анкилозирующего спондилита. В январе 2013 г. по инициативе ведущих мировых ревматологов стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» для системной красной волчанки (СКВ). Результатом их работы стали опубликованные в 2014 г. рекомендации «Лечение СКВ до достижения цели», сформулированные в виде 4 основополагающих принципов и 11 основных рекомендаций. Цель данной публикации – общая характеристика основных положений принципов и рекомендаций с комментариями ведущих специалистов-люпологов с учетом особенностей СКВ в Российской Федерации и обсуждением некоторых дискуссионных и нерешенных проблем.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; «Лечение до достижения цели»; мониторинг.

**Для ссылки:** Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16.

#### TREAT-TO-TARGET SLE RECOMMENDATIONS FROM THE INTERNATIONAL TASK FORCE AND RUSSIAN EXPERTS' COMMENTARIES

Soloviev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V., Klyukvina N.G., Reshetnyak T.M., Lisitsyna T.A., Kosheleva N.M., Tsanyan M.E., Mesnyankina A.A., Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Seredavkina N.V., Gerasimova E.V.

The start of the new millennium is marked by a substantial progress in the development of rheumatology: pathogenesis of many rheumatic diseases (RDs) was more deeply studied; their diagnostic criteria validated; disease activity indices worked out; the concepts of remission and exacerbation introduced; much attention has been given to the investigations of quality of life in patients. The possibility of pharmacotherapy for immunoinflammatory RDs was extended by the advent of biological agents (BA). The treatment strategy for RDs was also changed. The treat-to-target concept was put forth for rheumatoid arthritis in 2010 and for ankylosing spondylitis later. The project of treat-to-target concept in systemic lupus erythematosus (SLE) was launched on the initiative of the world's leading rheumatologists in January 2013. The result of their work is the treat-to-target-in-SLE recommendations published in 2014 and formulated as 4 basic principles and 11 general recommendations. The purpose of this publication is to provide general characteristics of the basic provisions of the principles and recommendations with commentaries of leading experts discussing characteristics of SLE in the Russian Federation and some debatable and unsolved problems.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; treat-to-target; monitoring.

**For reference:** Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):9–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-9-16>

Начало XXI в. ознаменовалось активным развитием ревматологии. Более глубоко изучен патогенез многих ревматических заболеваний (РЗ), валидированы диагностические критерии, разработаны индексы активности, внедрены понятия ремиссии и обострения, большое внимание стало уделяться изучению качества жизни (КЖ) пациентов. Существенно расширена возможность фармакотерапии иммуновоспалительных РЗ за счет появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с хорошо доказанной эффективностью и малой токсичностью, которых в настоящее время насчитывается уже несколько

десятков. Однако прогноз любого РЗ зависит от правильно выбранной стратегии терапии.

В 2010 г. была сформулирована концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target, T2T) для ревматоидного артрита [1]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность раннего же назначения активной тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии или низкой активности болезни [2]. В 2011 г. подобные рекомендации были разработаны и для спондилоартритов [3, 4].

### Основополагающие принципы

1. Лечение СКВ должно базироваться на совместном решении информированного пациента и лечащего(-их) врача(-ей)
2. Лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органических повреждений, улучшение КЖ, связанного со здоровьем (КЖСЗ), за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности
3. Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений данного заболевания, которые могут обуславливать необходимость мультидисциплинарного подхода
4. Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии

### Основные рекомендации

1. Целью лечения СКВ должно быть достижение ремиссии заболевания или минимально возможной активности, оцениваемой на основании официально утвержденных индексов активности СКВ и/или органоспецифических маркеров
2. Терапевтической целью должно быть предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых), что является реалистичной целью лечения СКВ
3. При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии у пациентов только на основании стабильной или персистирующей серологической активности
4. Значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение развития необратимых органических повреждений, поскольку они являются предикторами дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти
5. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органических повреждений, лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на КЖСЗ, таких как *утомляемость, боль и депрессия*.
6. У пациентов с СКВ следует как можно раньше диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек
7. После индукционной терапии люпус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение на протяжении как минимум 3 лет
8. Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки глюкокортикоидов (ГК), необходимой для контроля заболевания; при наличии возможности ГК должны быть полностью отменены
9. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с антифосфолипидным синдромом (АФС); терапевтические рекомендации в данном случае не отличаются от принятых у пациентов с первичным АФС
10. Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить рассмотрению возможности назначения противомаларийных препаратов
11. Для достижения контроля за сопутствующими заболеваниями у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии

В январе 2013 г. по инициативе ведущих мировых ревматологов Ronald F. van Vollenhoven, Josef Smolen, Marta Mosca и Matthias Schneider стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» для системной красной волчанки (СКВ).

В состав международной рабочей группы по Т2Т/СКВ входили ревматологи, нефрологи, дерматологи, терапевты, клинические иммунологи и представители организации пациентов. Помимо большого количества экспертов из стран Европы, в работе участвовали ревматологи из большинства регионов мира, включая Северную и Южную Америку, Юго-Восточную Азию, а также Австралию и Океанию.

В 2014 г. были опубликованы подготовленные этой группой рекомендации «Лечение СКВ до достижения цели» [5]. Они сформулированы в виде 4 основополагающих принципов и 11 основных рекомендаций, представленных в таблице.

### I. Основополагающие принципы

**1. Лечение СКВ должно базироваться на совместном решении информированного пациента и лечащего(-их) врача(-ей).**

Ключевым компонентом процесса принятия решения о лечении СКВ является самостоятельность пациента: пациент(-ка) должен(-на) быть центром данного процесса и принимать в нем активное участие. В большинстве случаев врач должен быть специалистом, имеющим опыт лечения СКВ, и должен работать в команде, что предусматривает использование междисциплинарного подхода. Каждое терапевтическое решение должно быть индивиду-

альным и сбалансированным. Совместное принятие решения – это диалог, который происходит между пациентом и медицинским работником с целью совместного выбора тактики лечения. В процессе данного диалога необходимо, чтобы и пациент, и медицинский работник понимали, какие факторы имеют значение для другой стороны при выборе метода лечения (NHS 2012, <http://sdm.right-care.nhs.uk/about/shared-decision-making/>).

***Комментарий.** Нередко в Российской Федерации ревматолог, работающий как в поликлинике, так и в стационаре, уделяет мало времени и внимания достижению взаимопонимания с больным СКВ. Это в первую очередь можно объяснить большой нагрузкой на врача, недостаточной квалификацией, отсутствием навыков общения с пациентом. Мы рекомендуем обсуждать с пациентом простые и понятные цели: достижение ремиссии (отсутствие симптомов болезни, минимальная терапия, успешная учеба, возможность работать, иметь семью и детей). Целесообразно проведение специальных семинаров и лекций, посвященных этой теме, в рамках последипломного образования врачей ревматологов.*

**2. Лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органических повреждений, улучшение КЖСЗ за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.**

Данный принцип подчеркивает, что лечение СКВ имеет не одну цель, а скорее диапазон целей, которые следует принимать во внимание. Рабочая группа обсудила вопрос о том, можно ли создать «иерархию целей». Несмотря

на то что некоторые элементы являются само собой разумеющимися (к примеру, выживаемость имеет приоритет над снижением дозы ГК), рабочая группа не смогла вывести окончательные рекомендации в отношении иерархии целей лечения.

**Комментарий.** Можно полностью согласиться с авторами рекомендаций относительно необходимости учитывать диапазон целей. Зачастую у пациента имеется несколько проблем, и решение каждой из них может являться самостоятельной целью или компонентом более общей задачи. Например, поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, скорее всего, обусловлено активностью СКВ, на снижение которой и должны быть направлены усилия ревматолога. В то же время другими целями могут быть подбор адекватной дозы ГК, достижение минимальной токсичности лекарственного препарата, профилактика и лечение сопутствующей инфекции, вынашивание беременности, возможность продолжения учебы, работы и т. д. Можно согласиться также, что выживаемость может иметь приоритет над рядом других целей.

**3. Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений данного заболевания, которые могут обуславливать необходимость мультидисциплинарного подхода.**

Рабочая группа экспертов подчеркивает, что многообразие клинических проявлений СКВ требует не только осведомленности ревматолога об этих проявлениях, но и привлечения в ряде случаев врачей других специальностей.

**Комментарий.** Ревматолог, имеющий достаточно большой опыт ведения больных СКВ, безусловно обладает соответствующими знаниями, позволяющими своевременно диагностировать, назначать терапию и проводить мониторинг разнообразных пораженных органов и систем у больных СКВ [6]. Однако и в нашей стране, и за рубежом экспертов в области диагностики и лечения этого заболевания явно недостаточно; более того, в ряде случаев даже опытному ревматологу нужна помощь других специалистов: кардиолога, нефролога, невролога, психиатра, гематолога, дерматолога и др. Особое значение приобретает совместное ведение беременной пациентки с СКВ ревматологом и акушером-гинекологом.

**4. Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии.**

В случае с некоторыми другими хроническими заболеваниями существует традиция проводить лечение только тогда, когда оно необходимо, т. е. в период криза или если пациент нуждается в неотложной медицинской помощи. Эксперты признают этот подход для СКВ неприемлемым (как, к примеру, при сахарном диабете). СКВ может вызывать серьезные нарушения на уровне различных органов, которые пациент может не замечать до момента развития значительного повреждения (почечная недостаточность) или жизнеугрожающей цитопении. Аналогичным образом, подобный риск может быть обусловлен терапией СКВ (иммуносупрессантами). Так, если препараты принимаются дольше, чем это действительно необходимо, или в слишком высоких дозах (например, ГК в неадекватно высоких дозах), это вызывает серьезные долгосрочные последствия. По всем указанным выше причинам пациенты с СКВ

должны подвергаться регулярному мониторингу и, в частности, получаемая ими терапия должна пересматриваться и корректироваться с установленными временными интервалами. Лечение должно подбираться индивидуально для каждого пациента.

**Комментарий.** Можно полностью согласиться с мнением экспертной группы о необходимости мониторинга и коррекции терапии у больных СКВ. Очень важно убедить пациента в необходимости регулярного мониторинга, который является обязательным условием достижения ремиссии и сохранения высокого КЖ. Пациент с СКВ должен быть хорошо информирован о провоцирующих факторах и симптомах обострения, побочном действии лекарств и признаках развития поврежденных органов. Регулярный мониторинг позволяет вовремя проводить коррекцию терапии и способствует замедлению прогрессирования необратимых органических повреждений. При активной СКВ оптимальным считается ежемесячное наблюдение пациента с контролем общеклинических, биохимических и иммунологических показателей крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, С-реактивный белок, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, С3- и С4-компоненты комплемента; при поражении почек — контроль уровня общего белка, креатинина, клубочковой фильтрации) и мочи. Врач должен уметь во время каждого визита оценить активность СКВ при помощи любого валидированного индекса (SLEDAI, BILAG, SLAM и т. д.). При снижении активности заболевания мониторинг должен осуществляться каждые 3 мес, при достижении ремиссии — каждые 6 мес. Лечение должно быть подобрано индивидуально для каждого пациента с учетом клинических проявлений, активности заболевания и скорости нарастания необратимых органических повреждений (степень которых оценивается каждые 6 мес по индексу повреждения SLICC) [6, 7].

## II. Основные рекомендации

**1. Целью лечения СКВ должно быть достижение ремиссии заболевания или минимально возможной активности, оцениваемой на основании официально утвержденных индексов активности СКВ и/или органоспецифических маркеров.**

Согласно данным эпидемиологических исследований с долгосрочным периодом наблюдения (>5 лет), было установлено, что активность СКВ, оцениваемая в отдельных временных точках или на протяжении длительного периода, прямо пропорциональна частоте неблагоприятных для пациента исходов, к которым относятся прогрессирование необратимого поражения органов-мишеней и смерть пациента. Эта взаимосвязь была характерна и для утвержденных индексов, используемых для общей оценки активности СКВ. К ним относятся индексы SELENA-SLEDAI [среднее значение >3,5 во время предыдущих визитов свидетельствует о том, что отношение шансов (ОШ) прогрессирования равно 1,7], SLEDAI-2K (ОШ смерти на 1 единицу, с поправкой на среднее значение, составляет 1,15), SLAM-R (ОШ поражения органов-мишеней на 1 единицу составляет 1,15) и BILAG (ОШ смерти на 1 единицу — 1,15; ОШ впервые возникшего поражения органа-мишени на 1 единицу — 1,08). Кроме того, существуют органоспецифические маркеры умеренной или тяжелой ак-

тивности СКВ, относящиеся к гематологическому, нейropsychическому и почечному доменам, они также связаны с прогрессированием поражения органов-мишеней и/или летальностью. Наиболее существенные доказательства получены для люпус-нефрита: достижение полного ответа на лечение со стороны почек (ремиссия), который обычно определяется как стабилизация/улучшение функции почек, сопровождающееся протеинурией слабой степени ( $<0,5-1$  г/сут)  $\pm$  наличие неактивного осадка мочи, — после иммуносупрессивной терапии ассоциировалось со значительным снижением риска прогрессирования до терминальной стадии болезни почек (ESRD). Рабочая группа рассмотрела вопрос о том, является ли определение «ремиссии» СКВ общим или органоспецифическим. Было признано, что отсутствует общепринятое определение данного состояния и что эксперты расходятся во мнениях относительно того, должно ли наиболее приемлемое определение понятия «ремиссия» отражать только клинические аспекты, только клинические и серологические аспекты или же клинические и серологические аспекты с определенными ограничениями в отношении препаратов, разрешенных для пациента, находящегося в стадии ремиссии. В рамках более ранней инициативы Европейской антиревматической лиги (EULAR) попытки полностью решить данную проблему оказались безуспешными. Было установлено, что формулирование четкого определения понятия «ремиссия» выходит за рамки текущего проекта по Т2Т/СКВ, однако рабочая группа по Т2Т/СКВ планирует дальнейшую работу в данной области. Также было признано, что концепция «органоспецифических исходов» может быть применима для некоторых, но не для всех проявлений СКВ. Согласно настоящим рекомендациям, у каждого пациента с СКВ должен регулярно проводиться мониторинг как минимум одного утвержденного показателя активности заболевания наряду с органоспецифическими маркерами.

**Комментарий.** Определение ремиссии при СКВ до сих пор отсутствует. В когортных исследованиях частота выявления пациентов с отсутствием клинических симптомов, нормальными иммунологическими показателями и не нуждающихся в патогенетической терапии на протяжении 5 лет не превышает 1–1,5%. Обсуждаются понятия ремиссии «клинической», «клинико-серологической», «медикаментозной» (отсутствие симптомов и иммунологических маркеров на фоне терапии). Можно ли говорить об «излечении» СКВ, когда в ряде случаев в течение 10–20 лет пациент не получает никакой терапии и полностью отсутствуют симптомы и маркеры болезни?

**2. Терапевтической целью должно быть предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых), что является реалистичной целью лечения СКВ.**

У пациентов с СКВ имеется тенденция к высокой variability течения заболевания, при этом периоды отсутствия симптомов чередуются с обострениями. В недавних исследованиях по лечению СКВ и его зависимости от используемого показателя активности у 64–74% пациентов могли наблюдаться обострения заболевания различной степени тяжести после начального достижения низкой активности. Тяжелые обострения СКВ, которые в типичных случаях предусматривают обязательное применение средних или высоких доз ГК и/или начало

либо усиление иммуносупрессивной терапии, возникали у 17–38% пациентов. Аналогичным образом, в ходе исследований по люпус-нефриту было установлено, что обострение почечных проявлений возникало у 38–65% пациентов, а тяжелое ухудшение состояния почек — у 8–26% пациентов, изначально отвечавших на иммуносупрессивную терапию. Таким образом, несмотря на разнородность используемых определений и длительности периодов наблюдения, данные, полученные в неэкспериментальных и контролируемых исследованиях, свидетельствуют о том, что у 10–40% пациентов с СКВ может быть достигнуто состояние длительного ( $>1$  года) отсутствия обострений и/или ремиссия заболевания. В большом количестве исследований было установлено, что обострения СКВ (особенно тяжелые) могут оказывать неблагоприятное влияние на долгосрочные исходы для пациентов. Это свидетельствует о том, что предупреждение обострений может быть важной целью лечения СКВ. Существуют достаточные доказательства того факта, что обострения волчаночного нефрита, наблюдаемые после первичного ответа на иммуносупрессивную терапию, особенно тяжелые, характеризуются значительным снижением скорости клубочковой фильтрации, реактивацией осадка мочи и повышением выраженности протеинурии, сопровождаются повышением риска (ОШ 13,9) развития необратимого повреждения почек или смерти. Аналогичная зависимость наблюдалась для нейropsychических и общих проявлений обострения СКВ. Таким образом, не только эксперты, но и данные литературы подтверждают, что **предупреждение обострений должно рассматриваться как цель лечения, и эта цель является реалистичной.** Конечно, ее «реалистичность» не означает, что она может быть достигнута у каждого пациента, однако предполагается, что существуют методы лечения, которые могут предупредить развитие как минимум части обострений, что в приемлемой степени соотносится с рисками развития нежелательных реакций (НР).

**Комментарий.** Мы полностью разделяем утверждение экспертов, что обострения СКВ, особенно тяжелые, резко увеличивают риск развития неблагоприятного исхода. На наш взгляд, «реалистичность» предупреждения обострений основана на: а) тщательном мониторинге пациентов, входящих в группу риска развития обострения (например, с волчаночным нефритом); б) максимально быстром и эффективном подавлении активности в период обострения; в) более широком назначении ГИБП как в фазе индукции (ритуксимаб), так и в фазе достижения и поддержания низкой активности/ремиссии (белумумаб).

**3. При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии у пациентов только на основании стабильной или персистирующей серологической активности.**

Если у пациентов нет клинических симптомов СКВ, но имеются признаки серологической активности (повышение титра антител к ДНК, снижение уровня комплемента), это свидетельствует о повышении риска обострения, в том числе тяжелого, с поражением почек или других жизненно важных органов. В подобных случаях рекомендуется тщательный мониторинг. Тем не менее прогностическая ценность данных тестов является средней, поэтому у конкретного пациента может существ-



вывать значимое несоответствие между серологическими показателями и клиническим исходом. В связи с этим рабочая группа сделала следующее заключение: у пациентов со стабильной или персистирующей серологической активностью на фоне клинически бессимптомного течения усиление терапии только на основании серологических данных проводить не следует. Это также подтверждается результатами крупного когортного исследования. В нем наблюдались пациенты, у которых на фоне клинически бессимптомного течения СКВ отмечалась длительная (от 2 до 10 лет) серологическая активность. Было установлено, что поражение органов-мишеней у них было менее выраженным, чем у других пациентов с СКВ.

**Комментарий.** По данным анализа российской когорты больных СКВ РЕНЕССАНС, частота необратимых повреждений внутренних органов, в частности развитие катаракты, достигает 34%, что ассоциируется с длительным и зачастую мало обоснованным назначением высоких и средних доз ГК. По нашему мнению, можно согласиться с рекомендациями группы экспертов о нецелесообразности усиления терапии у больных СКВ при наличии только высоких показателей иммунологической активности из-за высокого риска развития НР (инфекции, асептический некроз, катаракта, атеросклероз и др.).

**4. Значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение развития необратимых органических повреждений, поскольку они являются предикторами дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти.**

В нескольких когортных исследованиях, проведенных на большом количестве пациентов, было установлено, что прогрессирование необратимых поражений органов-мишеней при СКВ является серьезным прогностическим фактором последующего распространения поражений в тех же или других органах-мишенях (ОШ 1,30 на 1 единицу индекса повреждения SDI), а также повышения летальности (ОШ 1,40 на 1 единицу SDI). Эта взаимосвязь наблюдалась как для общего индекса SDI, так и для отдельных его доменов, особенно почечных и нейropsychических проявлений. Кроме того, указанные эффекты не зависели от того, началось прогрессирование на раннем (в течение первых 1–3 лет) или на позднем этапе заболевания, или от того, было поражение напрямую обусловлено основным заболеванием либо было признано последствием долгосрочной терапии или сопутствующего заболевания. Таким образом, профилактика развития поражений органов-мишеней включает в себя контроль активности заболевания, предупреждение обострений и избегание токсических эффектов лекарственных препаратов. Надежным критерием оценки поражения органов-мишеней является SDI.

**Комментарий.** Своевременное выявление обратимого органического повреждения, мониторинг динамики органических повреждений, а также их профилактика у больных СКВ должны стать одной из приоритетных целей ревматолога. В настоящее время единственным надежным инструментом оценки необратимых органических повреждений является индекс SDI, подсчет и оценка которого должны осуществляться ревматологом при каждом визите пациента.

**5. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органических повреждений,**

**лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на КЖСЗ, таких как утомляемость, боль и депрессия.**

Снижение КЖСЗ у пациентов с СКВ является результатом самого заболевания, но часто оно также обусловлено одновременным существованием отягощающих факторов, особенно *утомляемостью, болью и депрессией* [8–14]. Оптимизация КЖСЗ должна рассматриваться независимо от принятого решения о лечении и ведении пациента. Иначе говоря, рекомендуется ориентироваться на упоминавшиеся выше цели (ремиссия, отсутствие обострений и т. д.), поскольку они в то же время предусматривают положительное влияние на ряд других факторов, которые могут потенциально снижать КЖСЗ. Рабочая группа обсудила вопрос о том, должно ли КЖСЗ являться дополнительной целью лечения, и приняла следующее решение: достижение всех ранее названных целей лечения способствует повышению КЖСЗ, поэтому данная цель уже учитывается. С точки зрения пациентов, конечной целью является «выжить и жить хорошо».

**Комментарий.** Задачи — «не дать умереть» для врача и «выжить» для пациента — на сегодняшний день в большинстве случаев успешно решаются. Современные методы диагностики и лечения обеспечивают значительную продолжительность жизни больных СКВ (10-летняя выживаемость — свыше 90%). При этом тщательный мониторинг активности, своевременное и адекватное ее подавление, профилактика обострений и использование современных высокоэффективных и малотоксичных ГИБП. Своевременное выявление и коррекция утомляемости, депрессии и боли не только улучшают КЖСЗ пациентов, но и могут способствовать снижению активности заболевания. Недавно проведенное Т.А. Лисицкиной исследование [9] показало, что для большинства (78,8%) больных СКВ характерны психические расстройства преимущественно тревожно-депрессивного спектра с преобладанием хронических вариантов депрессии. В многофакторной модели установлена связь умеренного когнитивного расстройства при СКВ с длительностью расстройств тревожно-депрессивного спектра, наличием дистимии, высоким уровнем тревоги по шкале HADS ( $\geq 8$  баллов), хроническим психосоциальным стрессовым фактором, возрастом пациента, высоким суммарным коронарным риском развития ишемической болезни сердца и наличием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Хронический психосоциальный стрессовый фактор играет значимую роль в провокации дебюта и обострения СКВ и расстройств тревожно-депрессивного спектра более чем у 60% пациентов. Высокая активность СКВ ассоциируется с выраженной депрессией и делирием. У больных СКВ депрессия усиливает восприятие боли (ОШ 5,02 и 1,86 соответственно), усугубляет усталость (ОШ 5,75 и 6,34 соответственно) и нарушения сна (ОШ 3,88), снижает КЖСЗ и приверженность лечению. При СКВ сильный хронический повседневный стресс и депрессия — факторы риска высокого индекса повреждения, а дистимия — фактор риска летального исхода за трехлетний период наблюдения (в многофакторной модели); длительность депрессии, когнитивные нарушения, тос-

ктивная аффективность, высокий уровень хронического повседневного стресса, клинически значимая усталость и низкое КЖ являются независимыми факторами, негативно влияющими на выживаемость больных СКВ.

**6. У пациентов с СКВ следует как можно раньше диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек.**

Поздняя диагностика и позднее начало иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита ассоциированы с повышением риска рецидива (ОШ 1,03 при отсрочке установления диагноза на 1 мес) и развития терминальной почечной недостаточности (ОШ 4,2 при отсрочке установления диагноза >6 мес). Установлено, что комбинация ГК с иммуносупрессантами более эффективна при люпус-нефрите, чем монотерапия ГК.

**7. После индукционной терапии люпус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение на протяжении как минимум 3 лет.**

На основании результатов контролируемых исследований и длительного наблюдения следует рекомендовать проведение поддерживающей терапии при люпус-нефрите в течение как минимум 3 лет. Это также подтверждается результатами неэкспериментальных исследований, свидетельствующими о том, что раннее (до 18–24 мес после достижения ответа на лечение) снижение дозы или прекращение иммуносупрессивной терапии сопровождается повышением риска обострения люпус-нефрита (ОШ 2,6).

**Комментарий.** Для раннего выявления поражения почек при СКВ необходим мониторинг функции почек и может быть установлен диагноз волчаночного нефрита при наличии следующих критериев Американской коллегии ревматологов (ACR):

- персистирующей протеинурии > 0,5 г/сут;
- и/или 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров при отсутствии инфекции мочевых путей;
- дополнительно — данные нефробиопсии с подтверждением иммунокомплексного нефрита.

Биопсия почки, при отсутствии противопоказаний, должна проводиться у всех пациентов с СКВ с активным нефритом. Результаты биопсии должны оцениваться по классификации ISN/RPS.

Эффективность длительной терапии иммунодепрессантами при развитии люпус-нефрита не вызывает сомнений. В реальной клинической практике такая стратегия может быть более доступна, чем, например, ГИБП. При достижении у больных с волчаночным нефритом хорошего клинико-лабораторного эффекта после проведения индукционной терапии рекомендуется для поддержания результата и улучшения отдаленного прогноза назначение мофетила микофенолата в дозе 2 г/сут или азатиоприна 2 мг/кг в день. Однако, проводя длительную терапию иммунодепрессантами, необходимо тщательно мониторировать возможное развитие НР (инфекции, цитопении, тератогенный эффект и др.) [15–18].

**8. Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки ГК, необходимой для контроля заболевания; при наличии возможности ГК должны быть полностью отменены.**

Результаты большей части когортных исследований по СКВ свидетельствуют о наличии значительной дозоза-

висимой взаимосвязи между длительностью лечения ГК и степенью прогрессирования поражений органов-мишеней (ОШ 1,05 на 1 мг и ОШ 1,50 для средней суточной дозы преднизолона >6–12 мг). Наиболее часто отмечаются нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, периферических сосудов, глаз и метаболизма. Данные эффекты, по-видимому, не зависят от пути введения ГК или его формулы.

**Комментарий.** Традиции лечения больных СКВ в Российской Федерации базируются на практически пожизненном применении различных доз ГК. Возможно, эта традиция будет изменена после внедрения в практику высокоэффективных и малотоксичных ГИБП (таких как ритуксимаб и белимумаб). Мы придерживаемся мнения, что доза ГК должна быть адекватной для полноценного подавления активности, но не избыточной. Отмена ГК возможна пока только у единичных пациентов, достигших «полной клинико-серологической ремиссии», при этом желательнее оставлять пациентов на небольших дозах аминохинолиновых препаратов, таких как гидроксихлорохин 200–400 мг/сут. На наш взгляд, парентеральное введение сверхвысоких доз ГК (пульс-терапия) менее токсично, чем длительное применение высоких доз внутрь, препаратом выбора мы считаем б-метилпреднизолон в связи с его меньшей минералокортикоидной активностью по сравнению с преднизолоном.

**9. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с АФС; терапевтические рекомендации в данном случае не отличаются от принятых у пациентов с первичным АФС.**

АФС присутствует приблизительно у 16% пациентов с СКВ, он способствует усилению прогрессирования поражений органов-мишеней и имеет значимые последствия медицинского характера для пациента. Рабочая группа считает, что распространенное мнение о том, что АФС, возникший в рамках СКВ, должен лечиться иначе, является ошибочным. Доказательства отсутствуют, и этот факт сам по себе побудил членов рабочей группы включить в окончательную версию настоящих рекомендаций «отрицание» данного утверждения. Таким образом, согласно рекомендациям, профилактика и лечение нарушений, связанных с АФС, у пациентов с СКВ должны быть аналогичны принятым у пациентов с первичным АФС [19].

**10. Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить рассмотрению возможности назначения противомаларийных препаратов.**

Данные, полученные в основном в нерандомизированных исследованиях, свидетельствуют о благоприятном влиянии противомаларийных препаратов на различные исходы СКВ, такие как снижение частоты обострений (для серьезных обострений ОШ 0,43), уменьшение выраженности кожных проявлений, предупреждение прогрессирования поражений органов-мишеней (ОШ 0,55) и потенциальное снижение риска летального исхода [20].

**11. Для контроля за сопутствующими заболеваниями у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии.**

Данный пункт рекомендаций касается применения таких лекарственных препаратов, как антигипертензив-

ные, липидснижающие, гипогликемические, антитромбоцитарные/антикоагулянтные, вакцины и антиостеопоротические препараты. Целесообразность их назначения подтверждается серьезными доказательствами, полученными в соответствующих клинических условиях. У пациентов с СКВ вышеупомянутые методы лечения характеризуются видимой безопасностью и эффективностью, несмотря на отсутствие доказательств их роли в достижении ключевых целей лечения СКВ [21].

### Заключение

Разработка рекомендаций по лечению СКВ до достижения цели — важный этап в развитии учения о СКВ; их внедрение в клиническую практику может улучшить результаты терапии этого заболевания и его прогноз. Эксперты сформулировали основные задачи, которые предстоит решить в процессе дальнейших исследований и которые во многом совпадают с проблемами, затронутыми нами в процессе их обсуждения. К основным нерешенным проблемам относятся следующие.

#### Пункт 1 рекомендаций:

- разработка определения(-ий) ремиссии при СКВ;
- изучение зависимости между специфической активностью заболевания и отдаленными исходами;
- формулирование определения «минимально допустимой активности заболевания»;
- изучение отдаленных исходов целевого лечения при СКВ без поражения почек;
- проспективное рандомизированное исследование по сравнительной оценке стандартной терапии СКВ и лечения до достижения цели.

#### Пункт 2 рекомендаций:

- разработка и/или уточнение определений обострения и методов его оценки;
- проспективные исследования по активной терапии и отмене терапии с целью оценки возможности предупреждения обострений.

#### Пункт 4 рекомендаций:

- метаанализ многочисленных неэкспериментальных исследований по изучению связи между поражением органов-мишеней и летальностью;
- исследование, специфически направленное на получение данных о том, что профилактика развития поражений органов-мишеней приводит к КЖСЗ.

#### Пункт 5 рекомендаций:

- определение набора ключевых исходов СКВ, регистрируемых пациентами;
- исследования по изучению невоспалительных факторов, влияющих на КЖСЗ пациентов с СКВ;
- исследования по медицинским мероприятиям, действующим на подобные факторы.

#### Пункт 7 рекомендаций:

- проспективные исследования по изучению ранней интенсивной терапии и применению принципа индукционной/поддерживающей терапии при СКВ без поражения почек;
- исследования, основанные на существующих базах данных клинических исследований, проводимые с целью получения ответа на вопрос, действительно ли применение общего правила поддерживающей терапии приводит к улучшению результатов, даже у пациентов, достигших полной ремиссии после индукционной терапии.

#### Пункт 8 рекомендаций:

- исследования, проводимые с целью оценки возможности идентификации «безопасного» низкого уровня ГК при их долгосрочном применении;
- исследования по отмене ГК.

#### Пункт 9 рекомендаций:

- исследования по иммуносупрессивной/иммуномодулирующей терапии СКВ с АФС;
- исследования по оценке целесообразности прекращения приема антикоагулянтов после иммуномодулирующей терапии с целью подавления продукции антифосфолипидных антител.

#### Пункт 10 рекомендаций:

- исследования по оценке необходимости/отсутствия необходимости назначения гидроксихлорохина каждому пациенту с СКВ. Как долго проводить терапию? В какой дозировке? Нужен ли мониторинг сывороточной концентрации препарата?

#### Пункт 11 рекомендаций:

- больше исследований по применению дополнительных медицинских мероприятий при СКВ.

На большинство из вышеперечисленных вопросов мы должны получить ответ в результате анализа данных регистра РЕНЕССАНС (RENAISSANCE). Это проект, стартовавший в 2010 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России, цель которого — изучить течение, исходы, эффективность терапии, клинические, иммунологические, морфологические, демографические и социальные особенности когорты больных СКВ в Российской Федерации, Киргизии и Казахстане при использовании современных индексов активности, повреждения и КЖ.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919
2. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-

практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>



3. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6–16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
4. Эрдес Ш.Ф. Стратегия «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):251–3. [Erdes ShF. «Treat-to-target» (T2T) strategy in spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):251–3 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-251-253>
5. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958–67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
6. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных СКВ в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;(1):4–12. [Popkova TV, Lisitsyna TA. Recommendations for the management of patients systemic lupus erythematosus in clinical practice (based on the recommendations of the European Antirheumatic League Against Rheumatism – EULAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;(1):4–12 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-645>
7. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):186–201 [Aseeva EA, Solov'yev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186–201 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-648>
8. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324–32 [Aseeva E.A, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, Zavalskaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324–32 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1508>
9. Лисицына ТА. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2014 [Lisitsyna TA. Psikhicheskie rasstroistva u bol'nykh revmatoidnym artritom i sistemoi krasnoi volchankoi. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk. Moscow; 2014 (In Russ.)].
10. Вельтищев ДЮ, Лисицына ТА, Серавина ОФ и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при системной красной волчанке: особенности диагностики и терапии антидепрессантами. Фарматека. 2006;(s2-06):20–5 [Vel'tishchev DYu, Lisitsyna TA, Seravina OF, et al. Disorders of anxiety-depressive spectrum in systemic lupus erythematosus: diagnostic features and treatment with antidepressants. *Farmateka*. 2006;(s2-06):20–5 (In Russ.)].
11. Лисицына ТА, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ и др. Системная красная волчанка и депрессия: патогенетические взаимосвязи. Терапевтический архив. 2006;78(12): 82–5 [Lisitsyna TA, Kovalevskaya OB, Seravina OF, et al. Systemic lupus erythematosus and depression: pathogenetic relationship. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(12): 82–5 (In Russ.)].
12. Вельтищев ДЮ, Лисицына ТА, Серавина ОФ и др. Депрессивные и тревожные расстройства у пациентов с системной красной волчанкой. В кн.: Национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы. Москва; 2007. С. 498 [Vel'tishchev DYu, Lisitsyna TA, Seravina OF, et al. Depressivnye i trevozhnye rasstroistva u patsientov s sistemoi krasnoi volchankoi. In: *Natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo»: Tezisy*. [National Congress «Medicine and people»: Abstracts]. Moscow; 2007. P. 498 (In Russ.)].
13. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):21–6 [Lisitsyna TA, Veltishev DY, Seravina OF, et al. Variants of psychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):21–6 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-531>
14. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими расстройствами. Терапевтический архив. 2009;81(6):10–5 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Seravina OF et al. The prevalence of mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease activity and concomitant chronic disorders. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(6):10–5 (In Russ.)].
15. Торгашина АВ, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом. Научно-практическая ревматология. 2010;(4):14–26 [Torgashina AV, Solov'yev SK, Aleksandrova EN, et al. Use of rituximab in patients with lupus nephritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(4):14–26 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1161>
16. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2013. Доступно по ссылке: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> [Federal guidelines for the rheumatology. Moscow: Russian Association of Rheumatology; 2013. Available from: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (In Russ.)].
17. Цаян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Длительное наблюдение больных с рефрактерной системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. Терапевтический архив. 2014;(5):40–9. [Tsanyan ME, Solov'ev SK, Torgashina AV, et al. Long-term observation of patients with refractory systemic lupus erythematosus patients receiving rituximab. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;(5):40–9 (In Russ.)].
18. Раденска-Лоповок СГ. Люпус-нефрит. Что нового в морфологической диагностике? Научно-практическая ревматология. 2008;(4):27–30 [Radenska-Lopovok SG. Lupus nephritis: What new is in morphological diagnosis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):27–30 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-532>
19. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее. Научно-практическая ревматология, 2013;51(1):11–4 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: State-of-the-art and future tasks. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):11–4 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1194>
20. Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. Аминоинолиновые производные при системной красной волчанке: новые перспективы. Русский медицинский журнал. 2012;20(7):360–6 [Klyukvina N.G., Nasonov E.L. Aminohinolin derivatives in systemic lupus erythematosus: a new perspective. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(7):360–6].
21. Соловьев СК, Асеева ЕА. Системная красная волчанка. Современные критерии диагноза, мониторинг активности и рекомендации по терапии. Пособие для врачей. Под ред. Е.Л. Насонова. Киев: Морион; 2013. 47 с. [Solov'ev SK, Aseeva EA. *Sistemnaya krasnaya volchanka. Sovremennyye kriterii diagnoza, monitoring aktivnosti i rekomendatsii po terapii. Posobie dlya vrachei* [Systemic lupus erythematosus. Modern diagnostic criteria, monitoring activity and recommendations for therapy. A guide for physicians]. Nasonov EL, editor. Kiev: Morion; 2013. 47 p.]