

Эволюция взглядов на использование глюкокортикоидов при системной красной волчанке

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

V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology
115522, Russian
Federation, Moscow,
Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Асеева Елена
Александровна,
eaasseeva@mail.ru
Contacts: Elena Aseeva,
eaasseeva@mail.ru

Поступила 21.07.2025
Принята 16.09.2025

Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов

Глюкокортикоиды (ГК) остаются незаменимыми препаратами для лечения системной красной волчанки (СКВ), поскольку не существует других альтернатив, способных так быстро купировать активность заболевания. Тем не менее накопление необратимых повреждений органов (катаракта, остеопороз, сахарный диабет и т. д.) значительно ограничивает их использование. В данной статье рассматриваются современные взгляды ведущих ревматологов на лечение ГК пациентов с СКВ, а именно три основных принципа: а) использование пульс-терапии 6-метилпреднизолоном для индукции ремиссии не только при тяжелом течении заболевания; б) ограничение начальной дозы преднизолона до ≤ 30 мг/сут. с быстрым снижением до поддерживающей дозы ≤ 5 мг/сут.; в) персонализированный подход к стратегии отмены ГК. Долгосрочная терапия гидроксихлорохином и раннее назначение иммуносупрессивной терапии помогут достичь этих целей.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, системная красная волчанка, пульс-терапия

Для цитирования: Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Эволюция взглядов на использование глюкокортикоидов при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):421–431.

NEW STRATEGY FOR GLUCOCORTICOID USE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Elena A. Aseeva, Sergey K. Soloviev, Evgeny L. Nasonov

Glucocorticoids (GC) continue to be indispensable drugs for the treatment of systemic lupus erythematosus, since there are no other alternatives that can so quickly stop the activity of the disease. However, the accumulation of irreversible damage to organs (cataracts, osteoporosis, diabetes mellitus, etc.) significantly limits their use. This article examines the current views of leading rheumatologists on the treatment with GC in patients with SLE, namely three main principles: a) the use of pulse therapy with 6-methyl prednisone to induce remission not only in severe cases of the disease; b) limiting the initial doses of prednisone to <30 mg/day, with a rapid decrease to maintenance dose <5 mg/day; c) a personalized approach to the GC withdrawal strategy. Long-term hydroxychloroquine therapy and early implementation of immunosuppressive therapy will help achieve these goals.

Key words: glucocorticoids, systemic lupus erythematosus, pulsed therapy

For citation: Aseeva EA, Soloviev SK, Nasonov EL. New strategy for glucocorticoid use in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):421–431 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-421-431

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — тяжелое, потенциально смертельное хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1]. После успешного применения кортизона для лечения ревматоидного артрита Филиппом Хенчем в 1948 г. глюкокортикоиды (ГК) становятся основным средством для лечения пациентов с СКВ [2]. Яркий эффект первых ГК (кортизона, кортикотропина и адренокортикотропина) у пациентов с СКВ представлен в работах Е. Dubois (1954) и J. Posnick (1963) [3, 4]. В монографии В.А. Насоновой, опубликованной в 1972 г., подчеркивается, что без лечения ГК погибало до 70% пациентов с СКВ; при длительном адекватном лечении ГК средняя продолжительность жизни пациентов с острым вариантом течения СКВ увеличивалась до $52,6 \pm 4,0$ мес. (4,5 года) против $18,8 \pm 2,3$ мес. (1,5 года) при курсовом

лечении [5]. Тем не менее в последующие десятилетия было показано, что выраженный терапевтический эффект ГК сопровождается развитием широкого спектра нежелательных явлений (НЯ), в том числе приводящих к накоплению необратимых повреждений внутренних органов (НПВО) [6–10]. Установлено, что токсичность ГК в значительной степени зависит от дозы и времени воздействия. Высокая среднесуточная и кумулятивная дозы ГК связаны с возникновением сердечно-сосудистых осложнений, остеопоротических переломов и остеонекроза [9]. Пороговые значения доз преднизолона (ПН), превышение которых сопровождается увеличением риска развития НЯ в течение 5 лет, составляют 32,6 мг/сут. в течение первого месяца и 7,38 мг/сут. в течение первого года лечения независимо от активности заболевания и доз ГК, назначаемых со 2-го по 5-й год наблюдения за пациентами [10]. Тем не менее, несмотря на хорошо известный профиль НЯ при длительном приеме ГК, они остаются терапией «первой

линии», рекомендованной во всех руководствах по лечению СКВ. Следовательно, существует насущная необходимость разработки схем лечения ГК, которые могут обеспечить быстрый и долгосрочный контроль активности СКВ при одновременном снижении частоты развития НЯ.

В настоящей работе представлен анализ современных данных, касающихся применения ГК при СКВ для снижения активности заболевания и проведения поддерживающей терапии, а также обсуждение волнующей ревматологов проблемы — отмены ГК при достижении ремиссии.

Механизмы действия глюкокортикоидов: геномные и негеномные

Механизмы действия ГК связаны с их мощными геномными и негеномными эффектами, приводящими к ингибции факторов транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (activating protein-1), JAK-STAT (Janus kinases — signal transducer and activator of transcription proteins) и других, регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, участвующих в патогенезе СКВ, включая интерлейкин (ИЛ) 1 α / β , ИЛ-6, ИЛ-17, интерферон (ИФН) γ , фактор некроза опухоли (ФНО) α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [11–24]. ГК оказывают специфическое воздействие более чем на 9000 генов, составляющих около 17% транскриптома человека [25]. Геномный и негеномный механизмы действия ГК прекрасно представлены в статье Е.Л. Насонова, опубликованной еще в 1999 г. [13]. Геномный путь начинается со связывания ГК с цитозольным ГК-рецептором (цГК). Комплекс ГК-цГК транслируется в ядро, где он ингибирует активность факторов транскрипции, AP-1 и NF- κ B. В результате этого взаимодействия (трансгрессии) происходит снижение синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α , которое способствует уменьшению активности воспаления [14, 15]. По мере увеличения внутриядерной концентрации комплекса ГК-цГК возникает трансактивация [16]. Трансактивация в основном ответственна

за большинство связанных с ГК метаболических НЯ, усиливая глюконеогенез, инсулинорезистентность, атрофию кожи и резорбцию костей [17]. Процессы трансгрессии и трансактивации тесно связаны между собой — так, что токсичность ГК увеличивается параллельно с противовоспалительным действием по мере того, как геномный путь становится более активным [18]. Напротив, негеномный путь напрямую не влияет на экспрессию генов. Описаны три основных механизма, опосредованных комплексом ГК-цГК (на цитозольном уровне), мембрано-связанным ГК рецептором (мГР) или неспецифическими взаимодействиями с клеточными мембранами. Результирующая дезактивация фосфолипазы A2, снижение активности лимфоцитов через p38 митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK, mitogen-activated protein kinases), а также уменьшение активности трансмембранного цикла кальция и натрия в сочетании с ингибированием продукции АТФ приводят к модуляции иммунных клеток, характеризующейся быстрым началом действия (менее чем через 15 минут) и отсутствием геномной трансактивации с последующим снижением метаболических НЯ ГК. Кроме того, активация мГР негеномным путем также может модифицировать экспрессию генов, тем самым усиливая будущие противовоспалительные эффекты геномного пути ГК [19–21].

В зависимости от используемого ГК и применяемой дозы отмечается преобладание геномных или негеномных механизмов действия. Низкие дозы ГК (до 7,5 мг/сут. ПН или эквивалента) насыщают цГР менее чем на 50% и имеют низкую противовоспалительную активность, но частота НЯ при их использовании также невелика. При дальнейшем насыщении цГР активность и токсичность геномного пути возрастают. По мере увеличения дозы ГК до 30 мг/сут. цГР постепенно насыщаются более чем на 50%, и почти полное насыщение происходит при дозах от 30 до 100 мг/сут. Таким образом, при дозе более 30 мг/сут. ПН геномно-опосредованные противовоспалительные и токсические эффекты близки к максимальным. Напротив, активация негеномного пути начинается при дозах, эквивалентных более 100 мг/сут. ПН [22]. В этом случае достигается быстрый и мощный

Таблица 1. Пути и механизмы реализации эффектов глюкокортикоидов [26]

Сравнительная характеристика путей реализации противовоспалительного эффекта различных ГК (у. е.)		
Глюкокортикоиды	Геномный путь	Негеномный путь
Кортизол/гидрокортизон	1	Низкий
Преднизолон/преднизолон	4	4
Метилпреднизолон	5	10–15
Дексаметазон	20–30	20
Бета-метазон	20–30	<4
Механизмы реализации эффекта ГК		
Параметры	Геномный путь	Негеномный путь
Объект воздействия	Весь организм	Воспалительные клетки
Механизм действия	Геномная модуляция	Связывание мембранного рецептора и подавление внутриклеточных воспалительных путей
Начало действия	~ через 4–6 ч	~ через 15 мин
Сатурация дозы, обеспечивающей иммуносупрессивное и противовоспалительное действие	~100% при дозе, эквивалентной от 30 до 40 мг/сут. ПН	Не известно
Минимальная эффективная доза	Эквивалентна 2,5–5 мг/сут. ПН	Эквивалентна более 100 мг/сут. ПН
Максимальная эффективная доза, минимизирующая побочное действие	Эквивалентна 30–40 мг/сут. ПН	500 мг МП в сутки
Увеличение урона по мере повышения суммарной дозы	Доказано	Не доказано

Примечание: ГК — глюкокортикоиды; ПН — преднизолон; МП — метилпреднизолон

противовоспалительный эффект с дополнительным преимуществом, заключающимся в подготовке иммунных клеток к предстоящим геномным эффектам без значительного увеличения токсичности [23]. Максимальное иммуномодулирующее действие достигается при дозах свыше 250 мг/сут.; в то же время при использовании пульс-терапии в дозе свыше 500 мг/сут. дополнительных клинических преимуществ не наблюдается [24, 25]. Дексаметазон (ДМ) и метилпреднизолон (МП) обладают соответственно в 5 и 3 раза большей активностью, чем ПН, в активации негеномных механизмов, что делает их предпочтительными препаратами для проведения высокодозной пульс-терапии [26].

Данные, касающиеся реализации геномных и негеномных эффектов ГК, суммированы в таблице 1.

В процессе пульс-терапии ГК обеспечивается участие негеномных механизмов и тем самым быстрый и мощный противовоспалительный эффект в дебюте острой СКВ или при выраженном обострении заболевания. Проведение пульс-терапии может позволить использовать более низкие дозы ГК, назначаемые в таблетированной форме, и быстрее снижать их дозу, тем самым уменьшая НЭ, связанное с геномным эффектом. Было показано, что проведение пульс-терапии МП в дозе до 500 мг/сут. в течение 3 дней не приводит к увеличению частоты инфекций, накоплению НПВО и недостаточности надпочечников, которые обычно наблюдаются при назначении таблетированных ГК в средних и высоких дозах [27]. Результаты наблюдательных исследований подтверждают более быстрое достижение ремиссии и снижение числа НПВО при использовании схем, сочетающих пульс-терапию со сниженными дозами ПН [28, 29]. О высокой частоте ремиссии при волчаночном нефрите (ВН) на фоне пульс-терапии в сочетании с ритуксимабом (РТМ) и мофетила микофенолатом (ММФ) без пероральных ГК сообщалось М.В. Condon и соавт. [30], которые к 52-й неделе лечения добились достижения частичной ремиссии у 52%, полной — у 34% из 50 пациентов. Протокол лечения состоял из двух инфузий РТМ по 1000 мг в сочетании с 500 мг МП в 1-й и 15-й день с последующим применением ММФ. Результаты двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при ВН показали возможность использования ПН по 22,5–35 мг/сут. в зависимости от веса пациента в комбинации с ММФ и низких начальных доз ПН 20–25 мг/сут. со снижением к 16-й неделе

лечения до 2,5 мг/сут. в комбинации с ММФ и воклоспорином (ингибитор кальциневрина, участвующего в активации Т-клеток) [31, 32].

Дозозависимые нежелательные явления глюкокортикоидов

ГК являются препаратами выбора при острых формах СКВ, ассоциирующихся с жизнеугрожающими осложнениями и риском развития инфекций, затрудняющих проведение терапии иммуносупрессивными и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также при обострении СКВ во время беременности. В то же время накопление НПВО является важным предиктором смертности при СКВ [33]. По данным клинических исследований, высокие дозы ГК (>30 мг/сут.) ассоциируются с НЯ, включая развитие НПВО, в то время как низкие дозы и пульс-терапия ГК обладают хорошими профилями безопасности [34, 35]. Материалы исследования когорты пациентов (Университет Джона Хопкинса, США) свидетельствуют о том, что увеличение дозы ПН на 1 мг/сут. ассоциируется с увеличением риска развития НПВО на 2,8%, а дозы ≥7,5 мг/сут. (по сравнению с <7,5 мг/сут.) статистически значимо связаны с повышением риска развития катаракты (отношение шансов (ОШ) — 2,41), остеопоротических переломов (ОШ=2,16) и сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ=1,54) [36]. Средняя продолжительность наблюдения составила 6 лет, и было включено почти 2300 пациентов, что дает важную информацию об изменениях, происходящих в первые годы заболевания. В другом исследовании, основанном на анализе той же группы больных, оценивалось влияние кумулятивной дозы ПН на динамику числа НПВО при СКВ. Дозы были разделены на пять уровней: 0, <180, 180–360, 360–540 и >540 мг/мес. Установлено, что риск нарастания количества НПВО увеличивался в 1,16 раза при кумулятивной дозе 180 мг/мес. (что эквивалентно 6 мг/сут.) и в 2,51 раза — при кумулятивной дозе >540 мг в месяц по сравнению с пациентами, не принимавшими ГК. Эти данные свидетельствуют о том, что лечение низкими дозами ПН не приводит к существенному увеличению риска НПВО, но доза ПН>7,5 мг значительно увеличивает риск их накопления (табл. 2).

Таблица 2. Нежелательные явления в зависимости от дозы и длительности терапии глюкокортикоидами [37]

Низкие дозы (<5–7,5)		Высокие дозы		
Ранние (<6 мес.)	Отдаленные (>6 мес.)	Периодическая пульс-терапия	Ранние (<6 мес.)	Отдаленные (>6 мес.)
Остеопороз	Катаракта	Острые сосудистые осложнения	Кардиоваскулярные и цереброваскулярные расстройства	Инфекции
Гипергликемия	Психические расстройства	Гипергликемия	Аваскулярные некрозы	Синдром Кушинга
Синдром Кушинга	Остеопороз	Гипертензия	Миопатия	Инсулинорезистентность
Гипертензия	Инфекции	Аваскулярные некрозы	Расстройства настроения	Остеопороз
Глаукома	Кардиоваскулярные расстройства	Психоз	Психические расстройства	Катаракта
Психические расстройства	Дерматологические проблемы		Инсулинорезистентность	Глаукома
Нарушение сна			Дислипидемия	Дерматологические проблемы
Дерматологические проблемы			Глаукома	Дислипидемия
			Остеопороз	Гипертензия
			Дерматологические проблемы	

Современные рекомендации по лечению системной красной волчанки

В связи с вышесказанным в ревматологической практике пересматривается подход к дозировке ГК и длительности их применения, что связано с использованием препаратов, контролирующих активность заболевания и обеспечивающих стероидосберегающий эффект. S. Porta и соавт. [26] обращают внимание на отраженную в новых рекомендациях смену парадигмы лечения пациента с СКВ (рис. 1).

Ранее ревматологи в дебюте заболевания использовали высокодозную пульс-терапию в сочетании с высокими дозами ГК 1 мг/кг и лечение ГК продолжалось в течение неопределенно долгого времени. Иммуносупрессивные препараты, последним из которых был гидроксихлорохин (ГХ), назначались при улучшении состояния. Подавляющее большинство российских ревматологов легко узнают использованную ими тактику лечения пациента с СКВ. Что же предлагает новая парадигма?

Согласно современным рекомендациям (табл. 3), при установлении диагноза или при обострении СКВ без поражения почек к 6-му месяцу и при ВН к 12-му месяцу необходимо достичь ремиссии по DORIS (Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus (SLE)) или низкой активности по LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) [38–46]. С этой целью обычно рекомендуется усиление иммуносупрессивной терапии. Также общепринятым при СКВ как с почечными, так и с внепочечными проявлениями является применение ГХ в дозе 5 мг на 1 кг веса [43], который первым назначается и последним отменяется при этом заболевании. Что касается назначения ГК, то оно обычно характеризуется распыленной формулой «минимально возможная доза в течение как можно более короткого периода времени». Рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2023 г. [43] предлагают назначать ГК пациентам с СКВ только при наличии четких показаний; дозировка ГК зависит

от активности заболевания и имеющихся клинических проявлений СКВ. Начиная с 2019 г. прослеживается тенденция к использованию более низких доз ГК (0,5 мг/кг в сутки) вместо ранее широко используемых 1 мг/кг в сутки. Это означает, что следует рассматривать назначение не классических 60 мг/сут. в пересчете на ПН, а не более 30–40 мг/сут. Также наблюдается тенденция к использованию пульс-терапии в дозах от 125 до 500 мг, а не традиционных 1000 мг за одну инфузию. Акцент во всех рекомендациях делается на пульс-терапию 6-МП, иногда дексаметазоном, а не ПН, как принято в России. Этому есть уже приведенное выше обоснование. Последние рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2024 г. предлагают вначале проводить трехдневную пульс-терапию 6-МП в дозе 250–1000 мг/сут. в течение 3 дней и только затем инициировать пероральный прием ГК $\leq 0,5$ мг/кг/сут. в пересчете на ПН (максимальная доза – 40 мг/сут.) с уменьшением до целевой дозы (до ≤ 5 мг/сут.) к 6-му месяцу [45, 46]. Интересные данные приводят G. Figuera-Paга и соавт. [47]. Они провели метаанализ РКИ у 3231 пациента с ВН, в которых применялся протокол лечения ГК в сочетании с МФМ или циклофосфаном (ЦФ). При назначении ПН в дозе 60 мг/сут. (без пульс-терапии) развитие полного почечного ответа (ППО) достигалось у 34,6% пациентов, но значительно возрастал риск развития серьезных инфекций (до 12,1%; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 9,3–14,9) и летальных исходов (до 2,7%; 95% ДИ: 0,0–5,3), а при использовании перорального ПН в дозе 25 мг/сут. (без пульс-терапии) эти показатели составили 19,5% (95% ДИ: 7,3–31,5), 3,2% (95% ДИ: 2,4–4,0) и 0,2% (95% ДИ: 0,0–0,4) соответственно. Добавление пульс-терапии ГК повышало частоту ППО и выживаемости, но не влияло на частоту серьезных инфекций. Можно сделать вывод, что более высокая доза ГК в дебюте ВН повышает риск инфекций и летальных исходов, а пульс-терапия может быть альтернативой высоким дозам ГК перорально.



Рисунок 1. Классическая и новая парадигмы в лечении системной красной волчанки (СКВ): ПТ – пульс-терапия; МП – метилпреднизолон

Таблица 3. Рекомендуемые дозы глюкокортикоидов в рекомендациях по лечению системной красной волчанки

Рекомендации	Клинические условия	Пульс-терапия	Начальная доза преднизолона	Схема снижения	Поддерживающая терапия	Схема прекращения приема ГК
EULAR (2019) [40]	Легкое или умеренное обострение	Не указано	≤0,5 мг/кг/сут.	Не указано. Рекомендуется постепенное снижение	≤7,5 мг/сут.	Не указано.
	Выраженное обострение/поражение жизненно важных органов	Следует рассмотреть дозу МП 250–1000 мг/сут. в течение 1–3 дней	0,5–0,7 мг/кг/сут.	Не указано. Рекомендуется постепенное снижение		По возможности прекратить прием иммуносупрессивных препаратов. Быстрое начало приема иммуносупрессивных препаратов может ускорить прекращение приема ГК.
GLADEL/PANLAR (2019) [41]	ВН	Не указано	1–2 мг/кг/сут., максимум – 60 мг/сут. для лечения пациентов с СКВ детского возраста. Для взрослых пациентов схема не предлагается	Не указано. Минимальные дозы за кратчайший период	≤7,5 мг/сут.	Не указано
	Диффузное альвеолярное кровотечение	Указано; никакой конкретной схемы не предложено	Не указано			
EULAR/ERA-EDTA (2020) [42]	ВН III–IV классов	Общая доза МП 500–2500 мг в зависимости от тяжести заболевания	ПН 0,3–0,5 мг/кг/сут.	ПН 0,3–0,5 мг/кг/сут. в течение 4 нед., снижение до ≤7,5 мг/сут. к 3–6-му мес.	≤7,5 мг/сут.	Постепенная отмена лечения (сначала ГК, затем иммуносупрессивные препараты), когда полный клинический ответ сохраняется не менее 3–5 лет.
	ВН V класса		ПН 20 мг/сут	Снижение дозы ПН до ≤5 мг/сут. к 3-му мес.		
EULAR (2023) [43]		Дозу МП 125–1000 мг/сут. в течение 1–3 дней можно рассматривать при обострениях средней и тяжелой степени	ПН ≤20 мг/сут. при легком и среднетяжелом заболевании. ПН 0,3–0,5 мг/кг/сут. при тяжелом/с поражением жизненно важных органов заболевании (до 0,7–0,8 мг/кг/сут. в отдельных случаях)	Не указано. Рекомендуется постепенное снижение	≤5 мг/сут.	Не указано. Прекратить, когда это возможно.
KDIGO (2024) [44]	ВН III–IV классов	МП в дозе 500 мг (от 250 до 1000 мг/сут.) в течение 1–3 дней) в качестве индукционной терапии. Для индукционной терапии активного ВН может рассматриваться режим с коротким курсом пульс-терапии МП и сниженными дозами ГК, если и почечные, и экстрапочечные проявления демонстрируют положительную динамику	ПН 0,8–1 мг/кг/сут. ИЛИ ПН 0,6–0,7 мг/кг/сут. ИЛИ ПН 0,5–0,6 мг/кг/сут. (максимум 40 мг/сут.)	ПН снижают до 7,5 мг/сут. на 17–18-й нед., до 5 мг/сут. на 21–24-й нед. ИЛИ ПН снижают до 7,5 мг/сут. к 13–14-й нед., до 5 мг/сут. к 17–18-й нед. ИЛИ ПН снижают до 7,5 мг/сут. к 9–10-й нед., до 5 мг/сут. к 11–12-й нед., до 2,5 мг/сут. к 13–14-й нед.	≤7,5 мг/сут.	К концу индукционной фазы лечения целью является снижение у большинства пациентов суточной дозы преднизолона (или эквивалента) до ≤7,5 мг, а при возможности и меньше. В ходе поддерживающей терапии доза ГК должна быть снижена до минимальной, за исключением тех случаев, когда ГК требуются для лечения внепочечных проявлений СКВ. Отмена ГК может рассматриваться в случаях, когда полный клинический почечный ответ сохраняется в течение ≥12 месяцев
	ВН III класса	Схема ГК не указана				
ACR (2024) [45, 46]	ВН III–V классов	При подозрении на ВН следует незамедлительно назначить лечение ГК для подавления острого воспаления в ожидании результатов гистологического исследования биоптата почки. Рекомендуется пульс-терапия МП в дозе 250–1000 мг/сут. в течение 3 дней, затем пероральный прием ГК ≤0,5 мг/кг/сут. в пересчете на преднизолон (максимальная доза – 40 мг/сут.) с уменьшением до целевой дозы ≤5 мг/сут. к 6-му месяцу.				Общая продолжительность терапии для пациентов, у которых наблюдается полный почечный ответ, составляет 3–5 лет

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); МП – метилпреднизолон; GLADEL – Латиноамериканская группа по изучению волчанки (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus); PANLAR – Панамериканская лига ассоциаций ревматологов (Panamerican League of Associations for Rheumatology); ВН – волчаночный нефрит; СКВ – системная красная волчанка; ERA-EDTA – Европейская ассоциация по изучению почек – Европейская ассоциация диализа и трансплантации (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association); ПН – преднизолон; KDIGO – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcome); ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology)

Таблица 4. Схемы снижения дозировки преднизолона в зависимости от начальной дозы

Сроки	Начальная доза преднизолона 0,8–1,0 мг/кг/сут.	Начальная доза преднизолона 0,6–0,7 мг/кг/сут.	Начальная доза преднизолона 0,5–0,6 мг/кг/сут.
Неделя 0–2	0,8–1,0 мг/кг/сут. (макс. 80 мг)	0,6–0,7 мг/кг/сут.	0,5–0,6 мг/кг/сут. (макс. 40 мг)
Неделя 3–4	0,6–0,7 мг/кг/сут.	0,5–0,6 мг/кг/сут.	0,3–0,4 мг/кг/сут.
Неделя 5–6	30 мг/сут.	20 мг/сут.	15 мг/сут.
Неделя 7–8	25 мг/сут.	15 мг/сут.	10 мг/сут.
Неделя 9–10	20 мг/сут.	12,5 мг/сут.	7,5 мг/сут.
Неделя 11–12	15 мг/сут.	10 мг/сут.	5 мг/сут.
Неделя 13–14	12,5 мг/сут.	7,5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 15–16	10 мг/сут.	7,5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 17–18	7,5 мг/сут.	5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 19–20	7,5 мг/сут.	5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 21–24	5 мг/сут.	<5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 25 и далее	<5 мг/сут.	<5 мг/сут.	<2,5 мг/сут.

В большинстве рекомендаций установлена целевая поддерживающая доза ПН ≤ 5 –7,5 мг/сут., но не предусмотрена конкретная схема снижения дозы, за исключением последних рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) по лечению ВН [44]. Схемы снижения дозировки ПН в зависимости от величины начальной дозы представлены в таблице 4.

Следует отметить, что обновленные рекомендации EULAR (2023) ограничивают поддерживающую дозу ПН до ≤ 5 мг/сут. и расширяют показания к пульс-терапии МП от 125 до 1000 мг/сут. в течение 1–3 дней пациентам как с умеренной, так и с высокой активностью СКВ [43]. Во время беременности для профилактики или лечения обострений СКВ можно использовать низкие дозы пероральных ГК. Предлагается лечение умеренных/тяжелых обострений с помощью пульс-терапии 6-МП [40, 42].

По мнению группы авторитетных греческих ревматологов [48], несмотря на гетерогенность СКВ, основные цели лечения могут быть применимы ко всем пациентам. К ним относятся: 1) контроль активности заболевания; 2) профилактика обострений заболевания; 3) минимизация накопления НПВО; 4) предотвращение токсичности лекарств; 5) улучшение качества жизни (КЖ) пациента. Для достижения первых двух целей, а именно контроля активности заболевания и профилактики обострений,

рекомендовано применять следующий подход к лечению, позволяющий предотвратить развитие НПВО и улучшить КЖ пациента с СКВ:

1. Не отменять ГХ.
2. Использовать пульс-терапию 6-МП и разумно снижать дозу ГК.
3. Как можно раньше назначать иммуносупрессивные препараты.
4. Применять ГИБП, если нет «ответа» на стандартную терапию в течение 3–6 мес.
5. Тщательно мониторировать серологические показатели активности (уровень антител к ДНК, С3- и С4-компонентов комплемента).

Для снижения риска НЯ рекомендуется следующее:

1. При достижении ремиссии назначать ГХ в дозе ≤ 200 мг/сут.
2. Избегать назначения ГК в начальной дозе 1 мг/кг веса; стремиться к снижению поддерживающей дозы до $\leq 7,5$ мг/сут.
3. Избегать высоких доз и длительной терапии ЦФ.
4. Уменьшать дозы иммуносупрессивных препаратов при сохранении ремиссии в течение более 12 мес.

Предлагается также изменить подход к назначению системных ГК (рис. 2), а вопрос о назначении пульс-терапии и выборе доз ГК решать в зависимости от активности заболевания.

Выбор дозы ГК в зависимости от активности заболевания



Рис. 2. Алгоритм терапии глюкокортикоидами (ГК) у пациентов с активной системной красной волчанкой: ПТ – пульс-терапия; МП – метилпреднизолон

Отмена глюкокортикоидов при системной красной волчанке

Эта проблема волнует всех ревматологов, занимающихся лечением пациентов с СКВ, и не возникает у ревматологов, которые редко в своей клинической практике сталкиваются с такими пациентами, поскольку данные специалисты убеждены, что это невозможно. Интересное мнение представлено испанскими ревматологами (протокол Lupus Stuces) [7, 29, 49], которые считают, что после достижения длительной клинической ремиссии при низкой дозе перорального ПН ($\leq 2,5$ –5 мг/сут.) не следует форсировать отмену ГК. Предпочтительней тщательно обсудить вопрос об отмене терапии ГК только у тех пациентов, которые находятся в клинической ремиссии в течение по крайней мере нескольких лет, причем конкретный промежуток времени зависит от тяжести клинической картины и предшествующего возникновения рецидивов при прекращении терапии ГК. Перед попыткой отмены ПН рекомендуется постепенно снижать дозы и отменять иммуносупрессивные препараты. Следует медленно снижать дозу ПН в течение как минимум 3–6 мес. до его окончательной отмены. Прием ГХ должен продолжаться в течение неопределенно длительного времени. Тем не менее даже при такой тактике у некоторых пациентов отмена ГК приводит к обострению. В таких случаях повторная попытка отмены ГК может быть предпринята через несколько лет. Некоторым пациентам с СКВ приходится принимать поддерживающую дозу ПН ($\leq 2,5$ мг/сут.) в течение длительного времени, чтобы свести к минимуму риск повторной реактивации заболевания. В этом случае длительный прием «сверхнизких» доз ПН не должен быть поводом для опасений. Мы согласны с мнением испанских коллег, но считаем, что вначале необходимо снизить дозу ПН до минимальной и только затем отменять иммуносупрессивную терапию. Теоретически возможно прекращение терапии ГК у больных СКВ со стабильной ремиссией [50]. Однако пока не удалось определить оптимальную продолжительность лечения ГК и разработать критерии повышенного риска обострения после прекращения терапии. Интернет-опрос 130 врачей из 30 стран показал, что на желание отменить ПН влияли имеющиеся у пациента стойкие серологические нарушения, отражающие активность СКВ, длительность ремиссии, поражение жизненно важных органов в анамнезе и использование ПН в сочетании с ГХ в отдельности или в рамках схемы комбинированной терапии ГХ и иммуносупрессивными препаратами [51]. По данным метаанализа 4 РКИ и 6 наблюдательных когортных исследований, в которых приняли участие 1818 пациентов с СКВ (у 58% из них был прекращен прием ГК), установлено, что при отмене ГК нарастала частота общих обострений (различия рисков (RR) – 0,13; 95% ДИ: 0,03–0,23; $p = 0,008$), а также увеличивалось количество тяжелых обострений (RR=0,02; 95% ДИ: 0,00–0,05; $p = 0,04$), в то время как в наблюдательных когортах частота обострений СКВ при отмене ГК и на поддерживающем лечении ГК была одинаковой [52]. Очевидно, что к отмене ГК у пациентов с СКВ следует подходить с осторожностью, и необходимы дополнительные исследования, чтобы определить то, какие пациенты могут безопасно прекратить приём ГК. L. Ji и соавт. [53] проанализировали возможные факторы риска обострения заболевания при отмене ГК у 635 пациентов (9 исследований) с СКВ, у которых была прекращена терапия ГК (99,5% из них находились в состоянии клинической ремиссии до отмены ГК). Серологически активная, но клинически неактивная форма ре-

миссии была связана с повышенным риском развития обострения после отмены ГК (ОШ=1,78; 95% ДИ: 1,00–3,15). Пожилой возраст и одновременный прием ГХ снижали риск обострения (взвешенная средняя разница (BCP) –2,04; 95% ДИ: –4,15÷–0,06 для возраста; ОШ=0,50; 95% ДИ: 0,23–1,07 для ГХ). Не наблюдалось статистически значимой связи с полом (ОШ=1,75; 95% ДИ: 0,59–5,20), продолжительностью заболевания (BCP=–11,91; 95% ДИ: –27,73÷–3,91), продолжительностью ремиссии (BCP=–8,55; 95% ДИ: –33,33÷–16,23), продолжительностью лечения ГК (BCP=–10,10; 95% ДИ: –64,09÷–43,88), сопутствующей иммуносупрессивной терапией (ОШ=0,86; 95% ДИ: 0,48–1,53). Среди больных СКВ, прекративших прием ГК, более молодой возраст и иммунологическая активность были потенциальными факторами риска обострения. При этом прием ГХ, а не иммуносупрессивная терапия ассоциировался со снижением риска обострения заболевания [53]. Исследование PRESS, проведенное китайскими ревматологами, показало, что частота обострений через 33 недели после начала наблюдения в группе без ГК, группе ГХ и группе ГК+ГХ составила 26,1, 11,2 и 4,7% соответственно [54]. Авторы предлагают отменять ГК у пациентов с СКВ, находящихся в состоянии клинической ремиссии, но сохранять поддерживающую терапию ГХ, который способствует предотвращению рецидива заболевания после отмены ГК. В то же время исследование GULP (Glucocorticoid Use in newly diagnosed SLE Patients) предоставило реальные доказательства успешного снижения и поддержания доз ПН < 5 мг/сут., которое не было связано с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с другими пороговыми дозами ГК [55]. Снижение дозы ПН < 5 мг/сут. и поддержание ее в течение всего периода наблюдения ассоциировалось с меньшим накоплением НПВО без существенного увеличения риска рецидива заболевания по сравнению с пациентами, которые не снижали дозу преднизолона ниже 5 мг/сут. По мнению Y. Tanaka [56], лечение активного ВН следует начинать с терапии ГК, включая проведение «быстрой и эффективной противовоспалительной и иммуносупрессивной пульс-терапии, чтобы свести к минимуму разрушение нефрона». Ранняя комбинированная терапия ГХ, иммуносупрессивными препаратами и ГИБП необходима для улучшения почечной выживаемости, минимизации риска обострений и уменьшения числа НЯ, связанных с приемом ГК. В течение первых 6 месяцев терапии дозу ГК следует снизить до < 5 мг/сут., однако после 3 лет поддерживающей терапии для предотвращения рецидива можно рассмотреть возможность отмены ГК при одновременном продолжении иммуносупрессивной терапии. Тем не менее в рутинной практике значительная часть лечащих врачей предпочитает продолжать режим приема низких доз ГК, несмотря на клиническую ремиссию, что связано с опасением развития тяжелого обострения, несмотря на длительную ремиссию. Наш опыт предполагает индивидуальный подход к отмене ГК у больных СКВ, которая возможна у пациентов, получавших активную терапию ГИБП [57, 58]

Достигим ли стероидосберегающий эффект при использовании генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с системной красной волчанкой?

Безусловно, мы сформулировали вопрос, волнующий многих. ГИБП – мощные современные средства для лечения пациентов с СКВ. В настоящее время при СКВ

применяются три препарата из этой группы: два специально разработанных для пациентов с СКВ — белимумаб (БЛМ) [59] и анифролумаб (АФМ) [60], а также не уступающий им по эффективности, но не имеющий официальной регистрации для лечения СКВ — анти-В-клеточный препарат РТМ, который с большим успехом используется при СКВ в клинической практике [61–63]. А. Ezeonyeji и соавт. [64] в группе пациентов, получающих РТМ, отмечали значительное снижение кумулятивной дозы ПН в течение 6 мес. лечения — в среднем до 1287,3 мг (250–4501,8 мг) по сравнению с 2834,6 мг (0–6802,5 мг) в группе контроля. Успешное применение РТМ, в том числе и возможность снижения дозы ГК, обсуждается и в работах российских ученых, использовавших РТМ для лечения ВН III–IV классов [65]. Установлено также, что БЛМ обладает очевидным стероидосберегающим эффектом. В трех исследованиях — BLISS 52, BLISS 76 и BLISS SC — удалось снизить дозу ГК менее 7,5 мг в сутки у 19, 18 и 18% пациентов соответственно [66–68]. В России БЛМ в реальной клинической практике впервые был использован Е.А. Асеевой и соавт. [69, 70] у 16 пациентов с активной СКВ. В этом исследовании после 6 месяцев лечения удалось статистически значимо снизить дозу ГК; к 12-му месяцу терапии у 6 пациентов доза ГК была снижена на 50% от исходного уровня. Наиболее выраженный стероидосберегающий эффект был достигнут в РКИ по оценке эффективности и безопасности АФМ. В исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 за период наблюдения среднесуточная доза ГК $\leq 7,5$ мг/сут. достигнута у 20,8 и 45,8% пациентов соответственно [71, 72]. Весьма обнадеживающие данные по стероидосберегающему эффекту препарата были получены и в ходе продленной фазы (исследование TULIP LTE) [73]. Так, к 4-му году наблюдения у 34,6% пациентов ГК были полностью отменены, только 9,9% больных продолжали принимать ГК в среднесуточной дозе 7,5 мг, остальные — по 2,5–5 мг в сутки. У 21 пациента с СКВ, получавшего АФМ по программе раннего доступа в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», уже после 3 мес. лечения зафиксировано статистически значимое уменьшение дозы ГК — в среднем с $10,7 \pm 5,6$ до $7,5 \pm 4,0$ мг/сут. ($p < 0,001$), а через 6 мес. — до $5,2 \pm 2,1$ мг/сут. ($p < 0,001$) [74]. С чем связан такой эффект препарата, не до конца ясно. По данным экспериментальных исследований *in vitro*, ГК обладают низкой способностью блокировать экспрессию ИФН-стимулированных генов, плазмитоидные дендритные клетки резистентны к апоптозу, индуцированному ГК [75, 76], а лечение пациентов с гепатитом С препаратами ИФН ассоциируется со снижением чувствительности к ГК [77]. Совсем недавно было показано существование взаимосвязи между экспрессией ГК-регулируемых генов (*IL2R2*, *CD163*, *ALOX15B*, *AMPH*, *VSIG4*), так называемым ГК-автографом, и IFNGS (IFN gene signature) у пациентов с СКВ [20]. Было установлено, что высокая экспрессия ИФН типа I ассоциируется с супрессией ГК-автографа и низкой эффективностью терапии. При этом если ГК в минимальной степени влияют на экспрессию ИФН-индуцированных генов, то ИФН типа I нарушает экспрессию более чем трети генов, индуцированных ГК. Эти данные свидетельствуют о том, что высокая экспрессия ИФН типа I ассоциируется с низкой эффективностью ГК при СКВ и является важным механизмом резистентности к ГК. В целом полученные результаты позволяют сделать принципиально важный вывод о низкой «чувстви-

тельности» генов ИФН типа I к ГК, а высокая экспрессия ИФН типа I, ассоциируясь с низкой эффективностью терапии ГК при СКВ, вероятно, является важным универсальным механизмом, определяющим резистентность к ГК.

В заключение хотелось бы резюмировать обсуждавшиеся материалы положениями из работы D. Martin-Iglesias и соавт. [78], которые дают рекомендации, что необходимо делать и чего не стоит делать ревматологу при лечении пациента с СКВ.

Необходимо:

1. Назначать ГК в течение длительного времени, если не подтвердится токсичность.
2. Определять дозировку ГК с учетом активности заболевания.
3. Ограничить поддерживающую дозу ПН до ≤ 5 мг/сут. (предпочтительно $\leq 2,5$ мг/сут.).
4. Использовать 6-МП (125–500 мг/сут. в течение 3 дней) для лечения обострений СКВ.
5. Назначать иммуносупрессивные препараты с самого начала для лечения обострений СКВ.
6. Применять 6-МП при легких обострениях, которые не поддаются лечению ПН в дозе 7,5–10 мг/сут в течение одной недели.
7. Использовать иммуносупрессивные препараты для лечения легких обострений, которые не поддаются лечению ГК и ПН, в дозе до 5 мг/сут.
8. Рассмотреть возможность прекращения приема ПН после достижения клинической ремиссии в течение как минимум 3–5 лет.
9. Начать отменять ПН после отмены иммуносупрессивных препаратов, постепенно снижая дозу до окончательного прекращения приема.

Не следует:

1. Назначать ПН в дозах, превышающих 30 мг/сут.
2. Использовать поддерживающую дозу ПН > 5 мг/сут.
3. Применять ГИБП в качестве стратегии снижения дозировки ГК.
4. Отменять ПН, не дождавшись клинической ремиссии, по крайней мере на 3–5 лет.
5. Снижать дозу ПН до нуля за период менее 3 месяцев.
6. Прекращать прием ГК, если не доказана токсичность.

Давайте попробуем следовать этим рекомендациям для улучшения продолжительности и качества жизни пациентов с таким тяжелым и остающимся загадочным заболеванием, как системная красная волчанка.

Статья подготовлена в рамках фундаментального исследования № РК 125020501434-1 «Изучение иммунопатологии и подходы терапии при системных ревматических заболеваниях».

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Adrenocortical hormone in arthritis: Preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949;8:97–104. doi: 10.1136/ard.8.2.97
3. Dubois EL. Systemic lupus erythematosus; early cytologic diagnosis. *Calif Med*. 1954;80(3):154–158.
4. Posnick J. Systemic lupus erythematosus. The effect of corticotropin and adrenocorticoid therapy on survival rate. *Calif Med*. 1963;98(6):308–312.
5. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.)].
6. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1470–1476. doi: 10.1093/rheumatology/keu148
7. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: Revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(10):1155–1167. doi: 10.1177/0961203320930099
8. Panopoulos S, Drosos GC, Konstantonis G, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Generic and disease-adapted cardiovascular risk scores as predictors of atherosclerosis progression in SLE. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000864. doi: 10.1136/lupus-2022-000864
9. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadikari B, Kow NY, Reátegui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000590. doi: 10.1136/lupus-2021-000590
10. Danza A, Graña D, Soto E, Silveira G, Carlomagno A, Rebella M. Prednisone and long-term damage in systemic lupus erythematosus: Which is the threshold dose? A pilot study. *Lupus*. 2022;31(7):880–884. doi: 10.1177/09612033221093485
11. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):761–767. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<761::AID-ART2>3.0.CO;2-M
12. Baschant U, Culemann S, Tuckermann J. Molecular determinants of glucocorticoid actions in inflammatory joint diseases. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380(1–2):108–118. doi: 10.1016/j.mce.2013.06.009
13. Насонов ЕЛ. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикоидов. *ПМЖ*. 1999;(8):4. [Nasonov EL. General characteristics and mechanisms of action of glucocorticoids. *Russian Medical Journal*. 1999;(8):4 (In Russ.)].
14. Eiers AK, Vettorazzi S, Tuckermann JP. Journey through discovery of 75 years glucocorticoids: Evolution of our knowledge of glucocorticoid receptor mechanisms in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(12):1603–1613. doi: 10.1136/ard-2023-225371
15. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1
16. Reichardt SD, Amouret A, Muzzi C, Vettorazzi S, Tuckermann JP, Lühder F, et al. The role of glucocorticoids in inflammatory diseases. *Cells*. 2021; 10(11): 2921. doi: 10.3390/cells10112921
17. Pofi R, Caratti G, Ray DW, Tomlinson JW. Treating the side effects of exogenous glucocorticoids; can we separate the good from the bad? *Endocr Rev*. 2023;44(6):975–1011. doi: 10.1210/endrev/bnad016
18. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: An updated view. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(1):38–49. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002
19. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: Mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):133–144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y
20. Northcott M, Gearing LJ, Nim HT, Nataraja C, Hertzog P, Jones SA, et al. Glucocorticoid gene signatures in systemic lupus erythematosus and the effects of type I interferon: A cross-sectional and *in-vitro* study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(5):e357–e370. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00006-0
21. Richter P, Macovei LA, Mihai IR, Cardoneanu A, Burlui MA, Rezu E. Cytokines in systemic lupus erythematosus — focus on TNF- α and IL-17. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14413. doi: 10.3390/ijms241914413
22. Idborg H, Oke V. Cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus: Value for diagnosis and drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11327. doi: 10.3390/ijms222111327
23. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2020;110:102374. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102374
24. Ding H, Shen Y, Hong SM, Xiang C, Shen N. Biomarkers for systemic lupus erythematosus — a focus on organ damage. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024;20(1):39–58. doi: 10.1080/1744666X.2023.2260098
25. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med*. 2019;216(2):384–406. doi: 10.1084/jem.20180595
26. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizue-ta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *J Clin Med*. 2020;9(9):2709. doi: 10.3390/jcm9092709
27. Danza A, Borgia I, Narváez JI, Baccelli A, Amigo C, Rebella M, et al. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immune-mediated diseases: How much, how long? *Lupus*. 2018;27(7):1177–1184. doi: 10.1177/0961203318768888
28. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Ugarte A, Erdozain JG, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: An observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(4):582–591. doi: 10.1002/acr.23322
29. Ruiz-Irastorza G, Ruiz-Estevéz B, Lazaro E, Ruiz-Arruza I, Dufau P, Martin-Cascon M, et al. Prolonged remission in SLE is possible by using reduced doses of prednisone: An observational study from the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux inception cohorts. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102359. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102359
30. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1280–1286. doi: 10.1136/annrheum-dis-2012-202844
31. Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*. 2011;20(14):1484–1493. doi: 10.1177/0961203311418269
32. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95(1):219–231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025
33. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(6):673–675. doi: 10.1093/rheumatology/kep062

34. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: How much is enough? *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):206-214. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.013
35. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1801-1808. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O
36. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus – the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066
37. Enriquez-Merayo E, Cuadrado MJ. Steroids in lupus: Enemies or allies. *J Clin Med.* 2023;12(11):3639. doi: 10.3390/jcm12113639
38. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019;393(10188):2332-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
39. Асеева ЕА, Соловьев СК, Плетнев ЕА, Койлубаева ГМ, Исаева БГ, Насонов ЕЛ. 10 лет стратегии лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (treat-to-target SLE). Обсуждение текущих ограничений и доступные варианты ее внедрения в реальную клиническую практику. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(3):229-238. [Aseeva EA, Soloviyev SK, Pletnev EA, Koilubaeva GM, Issayeva BG, Nasonov EL. Treat-to-target SLE strategy in 10 years: Discussion of current limitations and available options for implementation in real-world clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(3):229-238 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-229-238
40. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
41. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al.; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) and Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1549-1557. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
42. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
43. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) lupus nephritis work group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002
45. Асеева ЕА, Соловьев СК, Плетнев ЕА, Дацина АВ. Рекомендации АCR 2024 г. по скринингу, лечению и ведению пациентов с волчаночным нефритом. *Современная ревматология.* 2025;19(3):27-32. [Aseeva EA, Soloviev SK, Pletnev EA, Dacina AV. 2024 ACR guidelines on screening, treatment, and management of patients with lupus nephritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(3):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-3-27-32
46. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-Garcia A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2025;77(9):1045-1065. doi: 10.1002/acr.25528
47. Figueroa-Parra G, Cuéllar-Gutiérrez MC, González-Treviño M, Sanchez-Rodriguez A, Flores-Gouyonnet J, Meade-Aguilar JA, et al. Impact of glucocorticoid dose on complete response, serious infections, and mortality during the initial therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis of the control arms of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(9):1408-1418. doi: 10.1002/art.42920
48. Fanouriakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000310. doi: 10.1136/lupus-2018-000310
49. Paredes-Ruiz D, Ruiz-Irastorza G, Amoura Z. Systemic lupus erythematosus and glucocorticoids: A never-ending story? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023;37(4):101873. doi: 10.1016/j.berh.2023.101873
50. Lightstone L, Doria A, Wilson H, Ward FL, Larosa M, Bargman JM. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):4-10. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.002
51. Ngamjanyaporn P, McCarthy EM, Sergeant JC, Reynolds J, Skeoch S, Parker B, et al. Clinicians approaches to management of background treatment in patients with SLE in clinical remission: Results of an international observational survey. *Lupus Sci Med.* 2017;4(1):e000173. doi: 10.1136/lupus-2016-000173
52. Huang S, Jia Y, Zhang Y, Chen H, Deng C, Fei Y. Effects of glucocorticoid withdrawal on relapse risk in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *iScience.* 2025;28(7):112875. doi: 10.1016/j.isci.2025.112875
53. Ji L, Xie W, Fasano S, Zhang Z. Risk factors of flare in patients with systemic lupus erythematosus after glucocorticoids withdrawal. A systematic review and meta-analysis. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000603. doi: 10.1136/lupus-2021-000603
54. Fei Y, Zhao L, Wu L, Zuo X, Li R, Cheng J, et al; PRESS study team. Evaluation and prediction of relapse risk in stable systemic lupus erythematosus patients after glucocorticoid withdrawal (PRESS): An open-label, multicentre, non-inferiority, randomised controlled study in China. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(2):274-283. doi: 10.1136/ard-2024-225826
55. Floris A, Chessa E, Sebastiani GD, Prevete I, Iannone F, Coladonato L, et al.; study group on Early SLE of the Italian Society of Rheumatology (SIR). Glucocorticoid tapering and associated outcome in patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus: The real-world GULP prospective observational study. *RMD Open.* 2022;8(2):e002701. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002701
56. Tanaka Y. Revolutionary changes in the management of lupus nephritis: Towards de-glucocorticoid or no-glucocorticoid. *Drugs.* 2025;85(4):447-455. doi: 10.1007/s40265-025-02156-2
57. Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ, Лила АМ, Койлубаева ГМ. Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке. *Современная ревматология.* 2020;14(1):6-11. [Soloviev SK, Aseeva EA, Nasonov EL, Lila AM, Koilubaeva GM. Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):6-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11
58. Соловьев СК, Меснянкина АА, Никишина НЮ, Асеева ЕА, Лила АМ. Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов – миф или реальность? *Современная ревматология.* 2022;16(1):77-83. [Soloviev SK, Mesnyankina AA, Nikishina NY, Aseeva EA, Lila AM. Treatment of patients with systemic lupus erythematosus without glucocorticoids – myth or reality? *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(1):77-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-77-83
59. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Sci-*

- ence and Practice. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
60. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
 61. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
 62. Mo S, Li Y, He J, Lin L. Progress of rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1472019. doi: 10.3389/fmed.2024.1472019
 63. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol*. 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
 64. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: A steroid-sparing regimen. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):476-481. doi: 10.1093/rheumatology/ker337
 65. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ, Александрова ЕН, Раденска-Лоповок СГ, Николаева ЕВ, и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):159-168. [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, Nikolaeva EV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159-168 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
 66. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
 67. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-3930. doi: 10.1002/art.30613
 68. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Belimumab in systemic lupus erythematosus: A fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):1016-1027. doi: 10.1002/art.40049
 69. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Решетняк ТМ, Лопатина НЕ, Глухова СИ, и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-37. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Reshetnyak TM, Lopatina NE, Glukhova SI, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of Belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
 70. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Цанян МЭ, Насонов ЕЛ. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):329-335. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Tsanyan ME, Nasonov EL. Experience with Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):329-335 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
 71. Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(8):1254-1263. doi: 10.1177/09612033211014267
 72. Merrill JT, Werth V, Furie R, Morand E, Kahlenberg J, Abreu G, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis in patients with SLE and impact of interferon signal in pooled data from phase 3 trials. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:75-76. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1471
 73. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392
 74. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Глухова СИ, Шкиреева СЮ, и др. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). *Современная ревматология*. 2024;18(2):16-24. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NY, Glukhova SI, Shkireeva SY, et al. Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study). *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):16-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24
 75. Guiducci C, Gong M, Xu Z, Gill M, Chaussabel D, Meeker T, et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature*. 2010;465(7300):937-941. doi: 10.1038/nature09102
 76. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, Raynaud F, Haddj-Slimane R, Cappuccio A, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid dendritic cells (pDCs). *Blood*. 2010;116(18):3389-3397. doi: 10.1182/blood-2010-05-282913
 77. Felger JC, Haroon E, Woolwine BJ, Raison CL, Miller AH. Interferon-alpha-induced inflammation is associated with reduced glucocorticoid negative feedback sensitivity and depression in patients with hepatitis C virus. *Physiol Behav*. 2016;166:14-21. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.013
 78. Martin-Iglesias D, Paredes-Ruiz D, Ruiz-Irastorza G. Use of glucocorticoids in SLE: A clinical approach. *Mediterr J Rheumatol*. 2024;35(Suppl 2):342-353. doi: 10.31138/mjr.230124.uos

Асеева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Соловьев С.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>