

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В статье представлена современная концепция патогенетической терапии системной красной волчанки. Дана характеристика основных лекарственных препаратов, перечислены показания к их применению, стандартно используемые дозы. Обсуждается концепция «лечения до достижения цели» при СКВ. Рассмотрены проблемы разработки унифицированного алгоритма лечения больных.

Ключевые слова: системная красная волчанка, патогенетическая терапия, алгоритм лечения, концепция «лечение до достижения цели»

KLYUKVINA N.G., MD, Prof., First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. CURRENT STATUS

The article shares the current concept of pathogenetic treatment of systemic lupus erythematosus. The commonly used drugs are characterized, as well as their indications for their use and standard doses. The treat to target concept for SLE is discussed. Challenges in the development of a single treatment algorithm are considered.

Keywords: systemic lupus erythematosus, pathogenetic therapy, treatment algorithm, treat to target.

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое воспалительное заболевание, патогенез которого заключается в неконтролируемой выработке аутоантител к собственным тканям с последующим развитием иммунокомплексного воспаления. Распространенность СКВ, по современным данным, варьирует от 50 до 250 случаев на 100 тыс. населения [1, 2].

Волнообразное течение с чередованием ремиссий и обострений, наряду с разнообразием клинической картины, делает СКВ одним из наиболее трудных заболеваний не только для диагностики, но и для лечения и оценки эффективности терапии. Новая симптоматика, затрагивая интактные ранее органы и системы, может присоединиться на любой стадии СКВ, даже на фоне иммуносупрессивного лечения. По мере увеличения продолжительности болезни накапливается необратимое органное повреждение, обусловленное самим заболеванием, медикаментозным воздействием и коморбидными состояниями [3]. Подавляющему большинству больных требуется длительный (а зачастую и пожизненный) прием иммуносупрессивных препаратов. Крайне неблагоприятное влияние на прогноз могут оказывать поздняя диагностика и отсроченное начало патогенетической терапии, отсутствие адекватного мониторинга течения болезни, низкая комплаентность пациентов. Разработка унифицированных подходов к терапии затруднена за счет различий больных СКВ, связанных с модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска, такими как социально-экономический статус, раса и этническая принадлежность, уровень образования, материального дохода и пр. Все вышеперечисленные компоненты представляют собой важные мишени воздействия с целью совершенствования методов лечения заболевания, ранее считавшегося фатальным [4, 5].

Терапевтические схемы при СКВ должны подбираться индивидуально и базироваться на совокупности факторов: достоверности диагноза, активности заболевания и преобладающего органного поражения; наличия прогностически неблагоприятных симптомов; сопутствующей патологии (рис.). Необходим анализ предшествующей терапии с оценкой эффективности, переносимости, лекарственных взаимодействий – и что также реально имеет значение – доступности лекарственных средств и предпочтений пациента. Особое внимание следует уделять риску развития осложнений, профилактике и раннему выявлению сопутствующих состояний. Залогом успеха лечения является контакт пациента и врача, способность пациента к самоконтролю. Грамотная тактика также подразумевает командный подход с привлечением специалистов разного профиля при необходимости (гематологов, неврологов, психологов и пр.), а также преемственность амбулаторного и стационарного звена [6–8].

Существующие в настоящее время подходы к лечению СКВ направлены на восстановление нарушенного баланса иммунной системы. Основным терапевтическим средством у больных СКВ остаются глюкокортикоиды (ГК), эффект которых наступает практически сразу после назначения. ГК считаются препаратами выбора при всех вариантах течения болезни, независимо от давности и активности. Именно ГК изменили течение наиболее тяжелых ревматических заболеваний и способствовали постепенному улучшению контроля болезни и качества жизни пациентов СКВ. Большинство ревматологов считают, что терапия ГК должна сохраняться в течение многих лет, постепенно переходя с высоких доз в фазу высокой активности до поддерживающих при стабильном состоянии, при этом минимальные дозы препаратов необходимы даже в период стойкой клинической ремиссии [1, 9].

Больным СКВ с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГК (преднизолон < 10 мг/сут), с умеренной активностью – средние дозы (20–40 мг/сут). В случае развития тяжелой органной патологии – диффузном поражении центральной нервной системы (ЦНС), волчаночном нефрите (ВН), гематологических нарушениях (тромбоцитопении, гемолитической анемии), генерализованном поражении кожи – необходимы более высокие дозы ГК – > 40 мг/сут. Длительность инициирующей ГК-терапии в зависимости от активности и скорости достижения клинического эффекта колеблется от 4 до 12 недель. Снижение дозы проводится постепенно, под тщательным клиничко-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5–10 мг/сут) следует принимать длительно [1, 10, 11].

Сверхвысокие дозы ГК внутривенно (15–20 мг/кг веса) – «пульс-терапия» (от англ. *pulse* – толчок, удар) – оказались весьма эффективны при развитии угрожающих для жизни проявлений СКВ. Доказано, что внутривенное введение ГК значительно превосходит по мощи воздействия пероральное назначение в аналогичных дозировках. У больных с быстро прогрессирующим течением и наличием прогностически неблагоприятных факторов (молодой возраст, активные формы ВН, диффузное поражение ЦНС, высокая иммунологическая активность) данный метод лечения должен использоваться с дебюта заболевания или незамедлительно при обострении. Наряду с быстрым достижением клинического эффекта отмечено и дополнительное положительное свойство «пульс-терапии», а именно стероид-сберегающее дей-

ствие, что впоследствии позволяет назначать меньшие дозы пероральных ГК [12–14].

Эра применения ГК в ревматологии, стартовавшая в середине 50-х гг. прошлого века, коренным образом повлияла на ситуацию при СКВ, однако не решила всех проблем. Монотерапия ГК не всегда приводила к достижению ремиссии при отдельных вариантах заболевания и не улучшала отдаленные результаты. В связи с этим уже буквально в течение последующих десяти лет была выработана стратегия комплексного лечения СКВ с одновременным назначением цитостатических иммунодепрессантов, аминохинолиновых производных (АП) и других лекарственных препаратов [15].

До настоящего времени наиболее часто используемыми больным СКВ цитостатическими препаратами являются циклофосфамид (ЦФ) и азатиоприн (АЗА); в ряде случаев назначаются хлорбутин, метотрексат, циклоспорин А и лефлуномид. Введение цитостатиков в лечебные схемы позволило увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов, а также подавить активность болезни на фоне более низких доз ГК. Показаниями к назначению цитостатиков являются активный ВН и генерализованный васкулит; поражение ЦНС, высокая активность болезни и резистентность к ГК; развитие побочных реакций ГК уже на первых этапах лечения; необходимость уменьшения поддерживающей дозы преднизолона [1, 6, 10, 16].

Циклофосфамид (ЦФ) длительное время выступал как препарат выбора в составе индукционных схем лечения

Рисунок. Алгоритм выбора тактики лечения больных СКВ



при активном ВН и тяжелом поражении ЦНС. Препарат вводится ежемесячно по 0,5–1 г/м² внутривенно капельно в течение 6 мес., затем ежеквартально в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и приемом ГК внутрь. Назначение ЦФ может использоваться при проявлениях СКВ, рефрактерных к монотерапии высокими дозами ГК (таких как тромбоцитопения, нейтропения, легочные геморрагии, системный васкулит и пр.) [17].

Около 20 лет назад появились первые сообщения о применении при СКВ производных микофенольной кислоты, препаратов с селективной иммуносупрессивной активностью, в частности микофенолата мофетила (ММФ). Впоследствии на основании результатов нескольких больших рандомизированных клинических исследований (РКИ) был сделан вывод об одинаковой (а по ряду показателей и более высокой) эффективности ММФ в дозе 2–3 г/сут по сравнению с ЦФ у больных ВН в качестве индукционной и поддерживающей терапии. Отмечен лучший профиль переносимости препарата. Доказано положительное действие на экстраренальные проявления – анемию, тромбоцитопению, поражение кожи, альвеолит. Получены данные об эффективности при стойко персистирующей активности болезни и при резистентности к предшествующей иммуносупрессивной терапии. Показано протективное действие ММФ в отношении развития обострений СКВ у больных с «продромальными» лабораторными отклонениями. Несомненные преимущества ММФ (селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного и гонадотоксического действия и пр.) позволяют рассматривать препарат в качестве одного из наиболее перспективных средств у больных СКВ [18–21].

Азатиоприн (АЗА) используют для поддержания ремиссии ВН, при аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражениях кожи. Стандартная терапевтическая доза составляет 2–3 мг/кг массы тела в сутки, максимальный эффект на фоне лечения развивается не ранее 6–9 мес. [22].

Метотрексат (МТХ) иногда назначают при артрите и кожных изменениях, рефрактерных к монотерапии ГК. МТХ также продемонстрировал эффективность при алопеции, плеврите и слабости; у половины больных удалось уменьшить суточную дозу ГК [23]. Циклоспорин А (ЦсА) (в дозах < 5 мг/кг/сут) – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным ВН, и тромбоцитопенией. В ряде исследований показано положительное действие невысоких доз препарата при анемии, лейкопении, кожных проявлениях СКВ, полисерозите и артрите [24].

Имеются положительные результаты использования внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при тромбоцитопении, поражении ЦНС (судорожный синдром, кома, поперечный миелит), антифосфолипидном синдроме и нефрите. Препарат главным образом применяется в случае развития угрожающих для жизни состояний, эффект наступает достаточно быстро, в течение нескольких дней, однако бывает, как правило, непродолжительным. Схемы назначения препарата в настоящее время не стандарти-

зированы; обычная доза ВВИГ варьирует от 0,4 до 2 г/кг веса в течение 4–5 дней [13, 25, 26].

Особое место в лечении больных СКВ занимают аминохинолиновые производные (АП) (хлорохин, гидроксихлорохин). Гидроксихлорохин сульфат (ГКХ) в течение многих лет широко применялся главным образом при невысокой и умеренной активности болезни и для профилактики развития обострений [27].

Детальное изучение механизмов действия АП обнаружало противовоспалительный, антиагрегантный, гипопищеварительный, фотопротективный, антиоксидантный, антимикробный, гипогликемический и анальгетический эффекты, что позволило по-новому взглянуть на возможности использования ГКХ при СКВ. Доказано, что прием АП достоверно снижает частоту обострений СКВ (как умеренных, так и тяжелых) и способствует уменьшению дозы принимаемых внутрь ГК. Многочисленные ретроспективные и проспективные исследования подтвердили антитромботическую роль АП у больных антифосфолипидным синдромом при назначении их в профилактических целях. Получены данные о протективном действии АП в отношении поражения жизненно важных органов: применение ГКХ снижало риск возникновения почечной патологии на 70% и поддерживало ремиссию волчаночного нефрита. Раннее назначение АП сопровождалось снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов. Имеются данные о протективном действии АП в отношении развития злокачественных новообразований у больных СКВ. Продемонстрировано статистически достоверное снижение частоты развития неблагоприятных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Получены сведения о положительном влиянии на костный метаболизм, уменьшении риска развития сахарного диабета 2-го типа. Доказана эффективность и безопасность АП в период гестации и при грудном вскармливании. Недавно продемонстрирована ассоциация терапии АП с более чем десятикратным снижением частоты инфекционных осложнений [28–31]. Напомним, что ГКХ является одним из немногих препаратов, одобренных Управлением по контролю за продуктами питания и медикаментами (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СКВ [32].

Таким образом, современная стратегия использования АП у больных СКВ предполагает необходимость включения в схему лечения больных с дебюта заболевания, без отмены даже при наступлении ремиссии. Хороший профиль переносимости позволяет использовать АП, в первую очередь ГКХ (обладающий меньшей токсичностью по сравнению с хлорохином), сколь угодно долго в течение болезни [6, 10, 33]. Полученные результаты позволяют с успехом применять ГКХ у больных с СКВ.

Очевидный прогресс в понимании патогенеза повлек за собой разработку и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при СКВ [4, 7, 34, 35]. В-лимфоциты играют ключевую роль в патогенезе заболевания, преимущественно за счет синтеза аутоантител, но также и за счет выработки цитокинов и презентации антигенов Т-лимфоцитам. Лидирующая роль В-клеток в патогене-

незе СКВ обуславливает применение антиВ-клеточных ГИБП [36]. Наибольший клинический опыт получен при назначении ритуксимаба (химерного моноклонального антитела к Cd20) и белимумаба (полностью гуманизированного моноклонального антитела, блокирующего связывание В-лимфоцитарного стимулятора (BLyS) и специфических рецепторов на поверхности В-клеток) [37, 38].

Ритуксимаб (РТХ) вызывает быструю и длительную деплецию В-клеток, что сопровождается выраженным снижением активности заболевания уже на ранних сроках лечения. Результаты подтверждают целесообразность назначения РТХ у больных с высокой активностью заболевания, при поражении жизненно важных органов и угрожающих состояний, однако до сих пор РТХ применяется при СКВ без разрешения регуляторных органов (off label) [39–42]. В отличие от РТХ, БЛМ был одобрен FDA в 2011 г. для применения у больных СКВ, однако эффективность препарата пока убедительно доказана при поражении кожи, суставов или при наличии высоких иммунологических параметров. Недостаточно данных об эффективности БЛМ у больных с поражением почек и ЦНС [43, 45].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СКВ в 5–6 раз превышает таковой в популяции. Для профилактики сосудистых осложнений необходима коррекция модифицируемых факторов риска, контроль активности СКВ (которая в немалой степени способствует развитию раннего атеросклеротического поражения), в ряде случаев – назначение статинов

Существуют и другие перспективные варианты биологической терапии. Ряд мишеней включают ко-стимулирующие молекулы и цитокины, например участвующие в сигнальном пути интерферона. Проходят клинические испытания такие ГИБП, как эспратумаб (моноклональные антитела к CD22), окрелизумаб (гуманизированные антитела к CD20), тоцилизумаб (гуманизированные моноклональные антитела с мембранной и растворимой формой рецепторов к ИЛ-6), абатацепт (блокатор CD-28-опосредованной костимуляции Т-лимфоцитов) и др. [4, 35, 46].

Неотъемлемым компонентом современных схем ведения больных СКВ является ранняя диагностика, профилактика и коррекция сопутствующей патологии. Инфекции остаются одной из ведущих причин смерти больных СКВ как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Бактериальные инфекции, главным образом пневмонии, – основная причина госпитализации больных. Наиболее частой вирусной инфекцией является *herpes zoster*. Нельзя забывать о развитии оппортунистических инфекций (особенно атипичных форм туберкулеза, цитомегаловирусной инфекции и пр.). Снизить риск развития инфекционных осложнений позволяет адекватный контроль активности заболевания и минимизация (по возможности) иммуносупрессивной терапии. Рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, однако данная процедура должна проводиться вне признаков активности

заболевания, противопоказана при активном иммуносупрессивном лечении и недостаточно эффективна в случае приема большими высокими дозами глюкокортикоидов (в дозе более 20 мг преднизолона в сутки) [47–49].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СКВ в 5–6 раз превышает таковой в популяции. Для профилактики сосудистых осложнений необходима коррекция модифицируемых факторов риска, контроль активности СКВ (которая в немалой степени способствует развитию раннего атеросклеротического поражения), в ряде случаев – назначение статинов [50–52].

Больные СКВ имеют повышенный риск тромбозов, особенно при высокой активности заболевания, наличия волчаночного нефрита и гипертензии. У 15–20% больных развивается вторичный антифосфолипидный синдром, характеризующийся тенденцией к повторным тромбозам на фоне повышенных уровней антифосфолипидных антител (аФЛ). Профилактика тромбозов заключается в обязательном определении исходно и мониторинге уровня аФЛ, назначении – при наличии показаний – антикоагулянтов и антиагрегантов [54–56].

Доказан высокий риск развития остеопороза по сравнению с популяцией. Наряду с традиционными факторами риска остеопороза у больных СКВ, негативное влияние на минеральную плотность костной ткани оказывает хроническое воспаление, терапия глюкокортикоидами, отказ от инсоляции. Даются общепринятые рекомендации по коррекции модифицируемых факторов риска (отказ от курения, лечебная физкультура), рекомендуется оптимизация уровня витамина Д, добавки кальция и – при наличии показаний – бисфосфонаты [57].

Высокая коморбидность при СКВ в целом определяет широкое использование современных гипотензивных, гиполипидемических, антиостеопоротических и антимикробных препаратов. Некоторые из них, например статины и бисфосфонаты, обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, что потенциально может повысить эффективность патогенетического лечения [1, 10, 11, 16].

Как уже упоминалось, лечение больных много лет подбиралось эмпирически. Несмотря на огромный арсенал лекарственных средств, использующийся в рутинной клинической практике, официальное одобрение получили только 4 препарата: ГК, ацетилсалициловая кислота, ГКХ и БЛМ. Основной задачей, стоящей перед клиницистами, было спасение жизни больного. В то же время в XXI в. философия лечения хронических заболеваний начинает коренным образом меняться: терапевтическая стратегия пересматривается с позиций симптоматического лечения в сторону достижения оптимального конечного результата.

Значительные успехи достигнуты за последнее десятилетие при таком хроническом заболевании, как ревматоидный артрит (РА). Многочисленные исследования убедительно доказали, что наиболее благоприятные результаты достигаются при постоянном анализе и мониторинге специфических показателей (таких как ремиссия или низкая активность заболевания, определяемые количественно на основании различных индексов) и коррекции

терапевтических схем в случае отсутствия достижения указанных целей. Данная концепция получила название Treat-to-Target и представляет собой набор рекомендаций в отношении тактики лечения [58, 59].

Было решено использовать аналогичный подход и при СКВ. Первым шагом в этом направлении стал выпуск рекомендаций EULAR (European League Against Rheumatism) по ведению больных СКВ в целом и при наличии нейропсихиатрических проявлений в частности в 2008 и 2010 гг. соответственно [60, 61].

В 2012 г. экспертами EULAR, ERA-EDTA (the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) и ACR (the American College of Rheumatology) созданы и опубликованы рекомендации по лечению больных волчаночным нефритом [62].

По инициативе ведущих мировых ревматологов в 2013 г. стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) при СКВ, а год спустя – в 2014 г. – было опубликовано подготовленное международной группой заключение, включающее 4 основополагающих принципа и 11 рекомендаций, представленных в *таблице 1* [63].

Цели четко сформулированы, однако главная проблема – отсутствие единой концепции лечения – сохраняется. Стандарты терапии СКВ до настоящего времени не разработаны. Многие эксперты имеют свое видение проблемы, которое определяется их клиническим опытом и кругом научных интересов [64]. Существует широкий спектр различных подходов к лечению одних и тех же состояний. Как уже упоминалось, «пионерским» достиже-

нием явилось создание рекомендаций по лечению больных волчаночным нефритом. Такая избирательность обусловлена рядом факторов: в первую очередь поражение почек – один из наиболее частых и прогностических неблагоприятных вариантов СКВ. Во-вторых, оценке эффективности и безопасности лекарственных средств у больных с поражением почек посвящено подавляющее большинство РКИ, поскольку существует реальная возможность оценивать динамику активности почечной патологии и результатов лечения с применением доступных методик (лабораторные показатели, морфологическая картина и пр.) [65]. Подобный анализ не всегда возможен при преобладании в клинической картине поражения других органов и систем (например, трудность количественной оценки степени выраженности нейропсихиатрических нарушений в реальной клинической практике).

Вариабельность органного поражения при СКВ диктует необходимость создания основанных на доказательствах рекомендаций для всех вариантов органного вовлечения при СКВ, особенно инструкций, касающихся неэффективности стандартной терапии. Высказана точка зрения, что в случае недостаточности полученных в РКИ данных с особым вниманием следует относиться к мнению высококвалифицированных экспертов [66].

В сентябре 2015 г. опубликован проект терапевтического алгоритма, созданный на основании изучения доказательной базы с последующим достижением консенсуса 69 экспер-

Таблица 1. Лечение СКВ «до достижения цели»: основополагающие принципы и основные рекомендации

ОСНОВОПОЛАГАЮЩИЕ ПРИНЦИПЫ	
1.	Лечение СКВ базируется на совместном решении пациента и лечащего врача
2.	Лечение СКВ должно быть направлено на достижение длительной выживаемости, предупреждение необратимых органых повреждений, улучшение качества жизни за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих состояний и лекарственной токсичности
3.	Лечение СКВ требует понимания многочисленных аспектов и проявлений заболевания и применения мультидисциплинарного подхода с привлечением врачей других специальностей
4.	Больные СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии, а также персонализированном подходе к выбору лечения
ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
1.	Целью лечения должно быть достижение ремиссии заболевания или минимальной активности, оцениваемой на основании утвержденных индексов активности СКВ и/или органо-специфических маркеров
2.	Целью терапии должно быть предупреждение обострения заболевания (особенно тяжелых)
3.	Не рекомендуется усиление терапии только на основании стойкой или персистирующей серологической активности при отсутствии клинических симптомов активности
4.	Важной целью лечения должно быть предупреждение развития необратимого органного повреждения
5.	Лечение должно включать устранение факторов, отрицательно влияющих на качество жизни (устоляемость, боль, депрессия)
6.	Необходимы ранняя диагностика и адекватное лечение почечной патологии
7.	Для улучшения исхода люпус-нефрита поддерживающая иммуносупрессивная терапия должна проводиться на протяжении как минимум 3 лет после достижения эффекта после индукционной терапии
8.	Поддерживающая терапия СКВ должна проводиться с использованием минимальных доз глюкокортикоидов, необходимых для контроля заболевания
9.	Целью лечения должны быть профилактика и лечение нарушений, обусловленных антифосфолипидным синдромом
10.	Серьезное внимание следует уделить применению аминохинолиновых производных, независимо от применения других методов лечения
11.	Следует рассматривать возможность и необходимость назначения симптоматических препаратов в дополнение к патогенетической терапии для достижения контроля за сопутствующими заболеваниями

тов по СКВ из ведущих клиник мира. Был проведен анализ РКИ, сведения о которых найдены в PubMed за период с 2002 по 2012 г., и создан специальный опросник, содержащий 16 пунктов по вопросам выбора тактики терапии отдельных волчаночных поражений, с оценкой длительности, безопасности и эффективности схем терапии (иницирующей и поддерживающей), а также выбора перво-степенных и альтернативных схем лечения. Предлагалось

отдать свой голос в пользу тех или иных препаратов первой и второй линии (т. е. назначаемых в случае неэффективности первых при достаточной длительности приема, переносимости и комплаентности пациента).

В дальнейшем мнения экспертов преобразовались в некий окончательный вариант, при этом по большинству пунктов (14 из 16) была достигнута высокая степень согласия (>70% совпадений мнений) (табл. 2) [67].

Таблица 2. Алгоритм лечебной тактики при СКВ в зависимости от органного поражения

Топика поражения	Предлагаемая схема терапия				
	Индукция, препараты первого ряда	Препараты второго ряда, неэффективность индукции	Препараты третьего ряда	Поддерживающая терапия	Вспомогательные методы лечения
Конституциональные симптомы	ГК, АП, иммуномодуляторы или комбинация препаратов	ММФ	Переход на РТХ или БЛМ	Нет данных	Нет данных
Генерализованное дискоидное поражение кожи	АП ± ГК	АЗА	Замена АЗА на ММФ или МТХ	Нет данных	Солнцезащитные кремы, топические стероиды, топический такролимус
Неосложненный кожный васкулит	ГК ± АП ± МТХ	АЗА или ММФ	Замена на ВВИГ	Нет данных	Неизвестно
Гангренозный кожный васкулит	ГК + ЦФ в/в	Присоединение РТХ или плазмаферез	Нет данных	АЗА или ММФ	Простаноиды/аналоги простагландин
Неэрозивный артрит	АП ± ГК	Добавление МТХ	Добавление РТХ	Нет данных	НПВП
Волчаночный перикардит	ГК ± АП	Добавление ММФ, или АЗА, или МТХ	Добавление РТМХ или БЛМ	Нет данных	Перикардиоцентез
Волчаночный миокардит	ГК + ЦФ в/в + АП	Добавление РТХ или БЛМ	Нет данных	ММФ	Нет данных
Интерстициальное поражение легких	ГК + ММФ или ВВИГ	Назначение РТХ или ВВИГ	Нет данных	АЗА или ММФ	Нет данных
Легочная гипертензия	ГК + ЦФ в/в или ММФ + АЭР	РТХ и ИФДЭР	Назначение аналогов простагличина	ММФ	Нет данных
Тромбоцитопения	ГК ± АП	Добавление АЗА или ММФ	Добавление РТХ или ЦФ в/в или ВВИГ	Нет данных	Спленэктомия
СКВ + АФС (венозные тромбозы)	Антикоагулянты (варфарин или низкомолекулярный гепарин) ± АП	Прямые ингибиторы тромбина	Нет данных	Нет данных	Нет данных
СКВ + АФС (артериальный тромбоз)	Антикоагулянты (варфарин или низкомолекулярный гепарин) ± АП	Добавление аспирина или дипиридемола или аналогов простагличина	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Множественный мононеврит	ГК + ЦФ в/в	Добавление РТХ, или ВВИГ, или плазмафереза	Нет данных	АЗА или ММФ	Нет данных
Поражение ЦНС	ГК + ЦФ в/в	Добавление РТХ, или ВВИГ, или плазмафереза	Нет данных	АЗА или ММФ	Нет данных
Пролиферативный волчаночный нефрит	ГК + ММФ	ЦФ в/в	Добавить РТХ	ММФ	АП, ингибиторы АПФ
Мембранозный волчаночный нефрит	ГК + ММФ	Заменить на АЗА, или ЦФ в/в, или РТХ	Нет данных	ММФ	АП, ингибиторы АПФ

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, АП – аминохинолиновые препараты, ММФ – микофенолата мофетил, РТХ – ритуксимаб, БЛМ – белимуаб, МТХ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ЦФ в/в – циклофосфамид внутривенно, АЭР – антагонисты эндотелиновых рецепторов, ИФДЭР ингибиторы 5-фосфодиэстеразы

Алгоритм не может рассматриваться как окончательный, его некоторые положения представляются достаточно спорными. Во-первых, при опросе учитывался только факт выбора лекарственного препарата, при этом не было четких дефиниций в отношении доз, длительности, критериев неэффективности терапии и о показаниях к «переключению» на другую схему (исключая развитие побочных эффектов). Каждый пункт касается только одного органического поражения, связанного непосредственно с СКВ, тогда как хорошо известно, что обострения могут протекать с поражением нескольких органов и систем. Следует напомнить, что в отношении большинства рекомендуемых препаратов до сих пор нет достаточного количества РКИ, подтверждающих эффективность и переносимость терапии при длительном наблюдении [64, 66, 68].

Очевидность дальнейшей работы в этом направлении не вызывает сомнения. Крайне актуальна разработка стратегии применения лекарственных препаратов у больных СКВ на основании многофакторного анализа (с учетом социальных, клинических и экономических факторов) с целью реального снижения смертности, инвалидности и улучшения качества жизни, с одной стороны, и оптимизации фармакоэкономических затрат – с другой.

В процессе дальнейших исследований необходимо решить ряд проблем, и в первую очередь дать четкие определения ремиссий и «минимально допустимой активности» заболевания. Необходимы разработка эффективных и даже превентивных методов оценки обострений, а также проспективные исследования по возможности минимизации или отмены терапии с целью оценки воз-

можности предупреждения рецидивов. Необходимы исследования по изучению невоспалительных факторов, влияющих на качество жизни больных СКВ, связанных со здоровьем. Существует потребность в проведении долгосрочных проспективных РКИ для оценки отдаленных результатов индукционной и поддерживающей терапии, а также исследований, направленных на разработку «безопасных схем» иммуносупрессивной терапии, и дополнительных медицинских мероприятий при СКВ [68].

Лечение СКВ продолжает оставаться одной из наиболее важных и нерешенных проблем современной клинической медицины. В настоящий момент имеется возможность достаточно эффективно воздействовать на патологический процесс. При умелом применении даже сильнодействующих препаратов можно не только значительно улучшить выживаемость больных СКВ, но и избежать серьезных осложнений проводимой терапии. Успехи, достигнутые в последние годы в изучении иммуннопатологии заболевания, и применение новых препаратов обнадеживают и создают реальные предпосылки для разработки более рациональных схем лечения больных.

С этой целью в международных центрах проводится анализ когорт больных СКВ; аналогичный проект стартовал в 2010 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России – регистр РЕНЕССАНС, цель которого изучить течение, исходы, эффективность терапии, клинические, лабораторные, демографические и социальные особенности когорты больных СКВ в Российской Федерации, Киргизии и Казахстане.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 429-481.
2. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002, 16 (5): 847-858.
3. Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки. *Современная ревматология*, 2012, 4: 40-48.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммуннопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН*, 2015, 2: 169-182.
5. Gillis J, Yazdany J, Trupin I, Julian L. Et al. Medicaid and access to care among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2007, 57: 601-607.
6. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1603-1611.
7. Haubitz M. Exploring new territory: the move towards individualized treatment. *Lupus*, 2007, 16: 227-231.
8. Mehmedbasic A. Algorithms in the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Interna Med*, 2010, 18(3): 157-161.
9. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*, 2001, 10: 140-147.
10. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Bombardieri S et al. EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67: 195-205.
11. Соловьев С.К., Асеева Е.А. 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.
12. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, 16: 387-393.
13. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Торгашина А.В. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. *PMЖ*, 2010, 11(375), 18: 748-751.
14. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона. Пособие для врачей. Под ред. акад. РАМН, проф. В.А. Насоновой. Киев, 2006.
15. Иванова М.М. Эволюция методов лечения системной красной волчанки. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001: 91-100.
16. Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. Фармакотерапия системной красной волчанки: современные рекомендации. *PMЖ*, 2010, 18(382): 1108-113.
17. Houssiau F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus*, 2007, 16: 212-216.
18. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. *Arthr. Rheum.*, 2010, 62(1): 211-221.
19. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomized trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthr. Res. & Ther.*, 2006, 8: 182.
20. Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil versus Cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20: 1103-1112.
21. Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis - should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8: 147-53.
22. Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39: 969.
23. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис, 2005: 154-179.
24. Sugiyama M, Ogasawara H, Kaneko H et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1999, 7(1): 53-56.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.