

# Современные возможности лечения системной красной волчанки у детей (обзор литературы)

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

Лечение системной красной волчанки с ювенильным началом (юСКВ) представляет собой сложную задачу с учетом разнообразия клинических проявлений и течения болезни, высокого риска повреждения органов. Необходимость создания отдельных принципов лечения юСКВ обоснована большей интенсификацией терапии за счет как используемых доз, так и сочетания большего числа разных препаратов у одного пациента. Однако на сегодня фундаментом лечения юСКВ является в основном экстраполяция данных, полученных в исследованиях взрослых пациентов.

В обзоре отражены современные представления о спектре лекарственных препаратов, применяемых при юСКВ, особое внимание уделено эффективности, безопасности, срокам назначения терапии, а также возможным перспективам ее оптимизации.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка с ювенильным началом; глюкокортикоиды; генно-инженерная биологическая терапия; детский возраст.

**Контакты:** Мария Игоревна Каледа; [kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каледа МИ, Никишина ИП. Современные возможности лечения системной красной волчанки у детей (обзор литературы). Современная ревматология. 2024;18(4):99–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-99-105

## Modern treatment options for systemic lupus erythematosus in children (literature review)

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

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

The treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) is a complex task in view of the diversity of clinical manifestations and the course of the disease as well as the high risk of organ damage. The need to create separate therapeutic principles for jSLE is justified by the greater intensification of therapy due to both the doses used and the combination of a larger number of different drugs in a patient. However, the basis for the treatment of jSLE today is mainly the extrapolation of data obtained in studies with adult patients.

The review reflects modern ideas about the spectrum of drugs used in jSLE, with particular emphasis on efficacy, safety and timing of therapy as well as possible optimization options.

**Keywords:** juvenile onset systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; childhood.

**Contact:** Maria Igorevna Kaleda; [kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)

**For reference:** Kaleda MI, Nikishina IP. Modern treatment options for systemic lupus erythematosus in children (literature review). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):99–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-99-105

Лечение системной красной волчанки с ювенильным началом (юСКВ) представляет собой сложную задачу с учетом широкого разнообразия ее иммунофенотипов у детей – от вариантов с преобладанием кожно-суставных проявлений до субтипов с превалированием люпус-нефрита, гемолитической анемии, поражения нервной системы, различных вариантов моногенной волчанки и полиаутоимунных состояний, с непредсказуемым чередованием обострений и ремиссий, высоким риском повреждения органов [1]. Лечение СКВ у детей и взрослых включает одни и те же классы лекарственных препаратов, основное различие заключается в большей интенсификации терапии при юСКВ за счет как применяемых доз, так и сочетания большего числа разных препаратов у одного пациента, поскольку у детей заболевание протекает чаще с поражением жизненно важных органов, высокой иммунологической активностью и имеет плохой отдаленный прогноз [2, 3]. Особенностью существующих подходов к те-

рапии юСКВ является то, что крупные клинические исследования в педиатрической популяции не проводились и в большинстве доступных работ сообщается об экстраполяции схем лечения, используемых у взрослых, на детей. Основываясь на этих ограниченных данных, в 2017 г. международная комиссия экспертов, участников проекта SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe), опубликовала рекомендации по диагностике и лечению юСКВ, включая общие рекомендации и отдельные рекомендации по терапии люпус-нефрита и антифосфолипидного синдрома [4–6]. Между тем появляются новые препараты, новые подходы к терапии, пересматриваются схемы применения хорошо известных препаратов, поэтому практикующие педиатры-ревматологи обращаются к исследованиям и рекомендациям для взрослых, в частности к рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. и обновленным рекомендациям, опубликованным в 2024 г. [7–9]. Экстрапо-

ляция этих рекомендаций на педиатрическую популяцию имеет ряд ограничений, так как при лечении юСКВ необходимо учитывать специфику патогенетических механизмов, возраста, включая рост, нейроэндокринной перестройки в пубертатном периоде, приверженность лечению, фертильность и психосоциальные проблемы [3].

Безусловно, сегодня глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему остаются краеугольным камнем терапии СКВ, в том числе юСКВ, помогая быстро достичь контроля над активностью заболевания [10, 11]. По данным J. Deng и соавт. [11], ГК требуются в качестве стартовой терапии 97% пациентам с юСКВ и 70% взрослых. С учетом широкого использования и длительности лечения ГК грамотное их назначение крайне важно. Однако в реальной практике большое число специалистов под «стандартом лечения» понимают обязательное назначение высоких доз ГК независимо от клинической картины. У большинства детей используются более высокие дозы пероральных ГК, чем у взрослых [2, 11]. Согласно выводам E.M.D. Smith и соавт. [12], у 22% пациентов с юСКВ стартовая доза ГК составляет >1 мг/кг/сут. Такая терапия приводит к снижению активности заболевания, но слишком часто ценой накопления необратимых повреждений органов, особенно при высоких кумулятивных дозах [10, 13]. По данным M. Rugg и соавт. [14], отсроченное наступление пубертата наблюдалось у 15,3% девочек и 24% мальчиков, получавших ГК, 36,1% девочек и 44% мальчиков имели значительную задержку полового развития, особенно когда кумулятивная доза ГК была >400 мг/кг массы тела. Необратимые повреждения органов (остеопороз с повышенным риском переломов, аваскулярные некрозы костей, кардиоваскулярные и цереброваскулярные осложнения, катаракта) очень часто наблюдаются при юСКВ и особенно неблагоприятны для детей [11, 15]. С использованием высоких доз пероральных ГК связаны и такие серьезные нежелательные явления (НЯ), как инфекции [16–18].

Основным механизмом действия ГК при ежедневной пероральной терапии является так называемый геномный путь, который реализуется достаточно медленно [19]. По мнению ряда авторов, маловероятно, что противовоспалительный эффект значительно нарастает после того, как доза преднизолон достигает 30–40 мг/сут, поскольку такие дозы уже создают почти 100% насыщение геномного пути [20]. Более высокие начальные дозы преднизолон напрямую ведут к более высоким кумулятивным дозам [21] с хорошо доказанным увеличением накопления стойкого повреждения [17, 22]. Токсичность за счет геномного механизма действия ГК также возрастает параллельно с увеличением дозы. Между тем, имеются данные о том, что активация негеномных механизмов обеспечивает дополнительные преимущества без повышения токсичности, клинические эффекты негеномных механизмов действия проявляются быстрее и играют важную роль в опосредованном действии ГК при назначении пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) [19]. Ее использование в клинической практике имеет свои нюансы. Так, при назначении такого лечения без последующего подключения пероральных ГК крайне высок риск развития феномена «рикошета» (ухудшение состояния, иногда превышающее, по нашим наблюдениям, степень исходной активности), что требует тщательной оценки терапевтической тактики при включении в схему лечения пульс-терапии. По данным A. Danza и соавт. [20], в группах с полным, частичным

ответом, а также у пациентов, не ответивших на пульс-терапию МП, суммарные дозы ГК были сопоставимы, при этом частота инфекций была ниже у тех, кто получил меньшую суммарную дозу ГК. Комбинация пульс-терапии МП с последующим назначением более низких доз пероральных ГК (до 30 мг/сут в пересчете на преднизолон) эффективнее и безопаснее и позволяет быстрее добиться результата, чем использование «классической» дозы 1 мг/кг/сут [23, 24]. В работе G. Ruiz-Irastorza и соавт. [24] количество курсов пульс-терапии МП, а не суммарная доза ГК, было единственным независимым терапевтическим предиктором возможности достижения полной ремиссии и уменьшения числа НЯ, связанных с ГК. По сравнению с традиционными схемами лечения повторные курсы пульс-терапии МП позволили снизить дозу пероральных ГК и усилить клинический ответ. По данным другого исследования, в группе пациентов, которым пероральные ГК никогда не назначались в дозе >30 мг/сут, а для купирования обострений использовались курсы 3-дневной пульс-терапии МП 125–500 мг на введение при условии раннего назначения базисной иммуносупрессивной терапии, была выше частота длительной ремиссии [25]. Все это позволяет предположить, что схема терапии, включающая прерывистый режим введения ГК в виде пульс-терапии в сочетании с невысокими дозами пероральных ГК, сохраняет хорошие перспективы применения у больных юСКВ на фоне изначально тщательно продуманной базисной терапии [19].

Важной составляющей лечения СКВ является гидроксихлорохин (ГКХ), который вошел в международные и российские рекомендации по лечению юСКВ [4, 26] и продемонстрировал хорошую эффективность в отношении кожно-слизистых, скелетно-мышечных и конституциональных симптомов [27]. I. Ruiz-Ariza и соавт. [17] отмечают, что у пациентов, получавших ГКХ, чаще удавалось снизить дозу пероральных ГК, что подтверждает его стероидсберегающий эффект. J.S. Massias и соавт. [28] сообщают, что ГКХ получают 91–93% пациентов с юСКВ. Помимо стероидсберегающего эффекта, это может быть обусловлено данными о снижении концентрации липидов в крови, риска развития тромбоваскулярных осложнений, стероидного диабета, а также о гепатопротективном эффекте препарата у больных СКВ [3, 13]. N. Zahr и соавт. [29] отметили зависимость между концентрацией ГКХ в крови и вероятностью достижения неактивного статуса болезни при юСКВ: при концентрации  $\geq 750$  нг/мл у 87,6% пациентов зарегистрирован неактивный статус.

В пилотном исследовании ГКХ у детей с люпус-нефритом III и IV классов, исходно получавших сопоставимые дозы ГК и микофенолата мофетила (ММФ), в группе, в которой дополнительно назначали ГКХ, значимо чаще наблюдался почечный ответ после 12 мес терапии [30]. У пациентов с юСКВ, длительно леченных ГКХ, выявлен и более низкий индекс повреждения [31]. При использовании ГКХ необходимо проводить расчет дозы по массе тела ( $\leq 5,5$  мг/кг/массы тела в сутки) [26]. По данным J.W. Kim и соавт. [32], у пациентов, применявших ГКХ в среднем более 10 лет в средней дозе 6,4 мг/кг/сут, частота ретинопатии составила 13,8%. С учетом риска ретинопатии в текущих рекомендациях предусматривается ежегодный обязательный офтальмологический скрининг для детей, получающих ГКХ [4, 33]. Наш опыт показывает, что в случае тяжелого органного поражения ГКХ не является препаратом первой линии терапии, а должен

подключаться после назначения цитостатиков и, при необходимости, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [33].

Существенное место в лечении юСКВ занимают синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [4, 10, 26]. В международных рекомендациях 2017 г. указано, что «в тех случаях, когда терапия ГК недостаточно эффективна, следует подключать БПВП» [10]. Ранее мы уже высказывали мнение, что при изначально высокой клинической активности вопрос о подключении БПВП обязательно решается на ранних стадиях заболевания [33]. Сегодня тенденция раннего назначения БПВП стала отчетливо доминировать при юСКВ. По данным Н.И. Brunner и соавт. [2], среди пациентов с впервые установленным диагнозом СКВ детского возраста БПВП получают 38,8% по сравнению с 20,6% взрослых больных, что представляется нам недостаточным.

Предпочтительный выбор БПВП должен быть основан на ведущих проявлениях заболевания и экспертной оценке соотношения пользы/риска от того или иного препарата. Среди БПВП при юСКВ используется ММФ из расчета 600 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза в сутки или микофеноловая кислота 450 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза в сутки, циклофосфамид (ЦФ) 1,0–2,5 мг/кг в сутки *per os* или внутривенно в дозе 0,5 г/м<sup>2</sup> поверхности тела в месяц, азатиоприн 1–3 мг/кг/сут, циклоспорин 2,0–5,0 мг/кг/сут [13, 26]. Е.М.Д. Smith и соавт. [12] проанализировали терапию больных юСКВ в среднем за 3 года и пришли к выводу, что всего 5% пациентов получали комбинацию ГКХ и ГК без применения синтетических БПВП, 31% имели опыт использования 1 БПВП, 36% – 2, 18% – 3, а 10% –  $\geq 4$  за весь период наблюдения.

История применения синтетических БПВП при юСКВ началась с назначения в 70-е годы XX в. ЦФ. В настоящее время, по данным литературы, ЦФ используется у детей с той же частотой, что и у взрослых [3]. Согласно международным рекомендациям 2017 г., ЦФ показан при люпус-нефрите, гемолитической анемии, поражении нервной системы [4, 5]. В детском возрасте предпочтительна внутривенная схема терапии ЦФ из-за лучшей переносимости по сравнению с пероральным приемом [34]. Как показывают последние исследования, у детей ЦФ чаще применяется в редуцированных дозах в соответствии с протоколом EuroLupus, исходя из разработанного для взрослых [35]. Имеются данные о сопоставимой эффективности ММФ и ЦФ при лучшем профиле безопасности ММФ в индукционной терапии люпус-нефрита [36]. Согласно рекомендациям CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) и SHARE, начальное лечение люпус-нефрита III и IV классов предполагает сочетание ГК с внутривенным введением ЦФ либо с ММФ в качестве равнозначных схем терапии [37]. Это обусловлено не только сопоставимой эффективностью, но и во многом токсичностью ЦФ, включая отсроченные НЯ, онкогематологические заболевания (при суммарном воздействии в течение жизни >36 г), миелофиброз (>80 г) и бесплодие (>7,5–15 г/м<sup>2</sup> для педиатрических пациентов, >300 мг/кг для взрослых) [37]. Обобщение данных о безопасности и эффективности привело к тому, что ЦФ существенно уступил ММФ лидирующие позиции в лечении юСКВ (10 и 37% в первой линии терапии соответственно, по данным исследования британской когорты пациентов с юСКВ) [12]. В нашей практике в последние годы ЦФ назначается существенно реже, чем ММФ.

Частота использования ММФ у детей существенно увеличилась. Как сообщают Н.И. Brunner и соавт. [2], его получают 37,6% пациентов с юСКВ и лишь 11% взрослых больных. В работе J.S. Massias и соавт. [28] ММФ применялся у 57% детей, частота его назначения у представителей азиатских народов и афроамериканцев была выше, чем у больных белой расы (63,4; 65,2 и 51% соответственно). В европейском многоцентровом исследовании взрослых пациентов установлено, что в группе, получавшей индукционный курс микофеноловой кислоты в сочетании со сниженной дозой пероральных ГК, и в группе, в которой назначали микофеноловую кислоту со стандартной дозой ГК, эффективность терапии оказалась одинаковой при лучшем профиле безопасности терапии в первой группе [23]. У взрослых пациентов с люпус-нефритом индукционная терапия с использованием ММФ, ингибиторов кальциневрина или их комбинации была более эффективна для достижения ремиссии, чем ЦФ при аналогичной или меньшей токсичности лечения, а ММФ был наиболее эффективным препаратом для поддерживающей терапии [38]. Сходные результаты получены У. Мао и соавт. [39], которые продемонстрировали высокую эффективность с возможностью достижения ремиссии при добавлении ингибиторов кальциневрина к лечению ММФ у 11 детей с рецидивирующим нефритом.

Азатиоприн реже используется при юСКВ, по данным британских исследований, его получают 28–46% пациентов [12, 28], что подтверждено и в нашей практике. Азатиоприн назначается при умеренной активности для поддерживающей терапии люпус-нефрита после индукционного курса ЦФ или ММФ [3]. J.S. Massias и соавт. [28] не наблюдали статистически значимых различий в назначении этого препарата по этническому признаку, хотя у представителей белой расы он применялся несколько чаще.

Метотрексат (МТ) получают 21,7–32% пациентов, основными показаниями для его использования являются мышечно-скелетные симптомы, в отдельных случаях – проявления по типу подострой и хронической кожной волчанки [12, 28]. По данным Н.И. Brunner и соавт. [2], частота применения азатиоприна и МТ при юСКВ и у взрослых пациентов сопоставима.

Циклоспорин при юСКВ используется редко – в 1–2,6% случаев, в основном не в первой линии терапии [12, 28]. Несколько чаще его применяют при юСКВ у афроамериканцев, возможно, в связи с большей тяжестью у них люпус-нефрита [28]. Ряд исследований подтверждает, что ингибиторы кальциневрина, включая циклоспорин, могут рассматриваться в качестве эффективного варианта терапии пролиферативного люпус-нефрита, а также при тромбоцитопении [40, 41]. Имеются сообщения об эффективности циклоспорина при юСКВ, как правило, в комбинации с ММФ [39, 42]. Согласно рекомендации SHARE, такролимус и циклоспорин могут быть альтернативой для отдельных пациентов с волчаночным нефритом [5]. В 2023 г. опубликован протокол исследования, которое нацелено на создание доказательной базы эффективности и безопасности циклоспорина при юСКВ [43].

Прорыв в лечении СКВ, начавшийся в середине XX в. с внедрения в клиническую практику ГК, а затем и синтетических БПВП, существенно улучшил качество жизни пациентов и уменьшил летальность. В то же время широкий круг НЯ и недостаточная эффективность подобной терапии у

ряда пациентов послужили стимулом для разработки новых подходов к лечению, связанных с применением ГИБП, блокирующих молекулярные и клеточные биологические мишени, участвующие в развитии воспаления и аутоиммунитета [44].

В свете данных о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СКВ областью наиболее пристального интереса стала разработка ГИБП, специфически модулирующих функцию или вызывающих уменьшение количества (деплецию) В-клеток и плазматических клеток [44]. Подавляющее большинство исследований посвящено изучению эффективности и безопасности ритуксимаба (РТМ), моноклонального химерного антитела к CD20-антигену [44]. РТМ имеет статус «of label» в педиатрической практике, за исключением гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита у детей в возрасте 2 лет и старше. Первое описание серии случаев эффективного применения РТМ при юСКВ было опубликовано в 2005 г. [45]. К настоящему времени накоплен большой опыт его успешного использования у детей [46–48], в том числе в Российской Федерации [49, 50]. Основные показания для назначения РТМ – рефрактерность к стандартной терапии, тяжелое течение люпус-нефрита, тромбоцитопения и поражение нервной системы. Препарат имеет хороший профиль безопасности, наиболее распространенными НЯ были легкие инфузионные реакции и инфекции, в основном верхних дыхательных путей [46–50]. Частота связанных с РТМ серьезных инфекций при юСКВ, по данным А. Tambrelli и соавт. [46], составила 90,8/1000 пациенто-лет, что сопоставимо с результатами предыдущих исследований ЦФ при юСКВ. Другой проблемой терапии РТМ является развитие отсроченной гипогаммаглобулинемии [46, 47, 50], однако L. Watson и соавт. [47] на большой когорте пациентов с юСКВ показали, что всего 2% из них нуждались в заместительных инфузиях внутривенного иммуноглобулина. РТМ вошел в международные [4] и отечественные [26] клинические рекомендации по юСКВ. Согласно оценке J.S. Massias и соавт. [28], около 25% пациентов с юСКВ получают терапию РТМ, частота его назначения выше у чернокожих африканцев (37,7%), у которых заболевание протекает более агрессивно. По данным E.M.D. Smith и соавт. [12], РТМ чаще назначался во второй линии терапии (12%), в первой линии терапии его получали 4% детей, что подтверждает и наш практический опыт.

Имеются также данные об успешном использовании при юСКВ полностью гуманизованного моноклонального антитела к CD20-антигену – офатумумаба, в том числе при моногенной волчанке [51, 52].

Наряду с деплецией В-клеток блокада этого пути патогенеза может быть достигнута ингибированием активности стимулятора В-лимфоцитов (В-lymphocyte stimulator, BLyS), что обеспечивает препарат белимумаб (БЛМ) – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело [53]. БЛМ был первым препаратом, специально созданным для лечения СКВ более чем за 50-летнюю историю и получившим в 2011 г. одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) в США, а затем и во многих странах, в том числе в Российской Федерации [53]. В 2019 г. БЛМ для внутривенного введения был зарегистрирован у детей старше 5 лет на основании результатов исследования PLUTO [54]. Эффективность и безопасность БЛМ у детей в исследовании PLUTO и у взрослых в исследованиях BLISS-52, BLISS-76, BLISS-NEA

и EMBRACE были сопоставимы [55]. По данным R. Dimelow и соавт. [56], возраст, пол, активность заболевания и сопутствующее лечение не влияли на экспозицию БЛМ у детей; с учетом размера тела фармакокинетика и фармакодинамика были аналогичны соответствующим показателям у взрослых. К настоящему времени накоплен определенный опыт практического применения БЛМ у детей [57–60], демонстрирующий его высокую эффективность при слизисто-кожных проявлениях СКВ, артрите, тромбоцитопении, высоком уровне антител к ДНК и гипокплементемии, а также хороший стероидсберегающий эффект с возможностью быстрого снижения дозы пероральных ГК. В исследовании J.S. Hui-Yuen и соавт. [60] прием ГК был прекращен у 35% пациентов с юСКВ через 6 мес после начала лечения БЛМ по сравнению с 11% взрослых. Отчетливое снижение активности СКВ наблюдалось с 6-го месяца терапии [57–60]. БЛМ имеет хороший профиль безопасности: в исследовании PLUTO легкие НЯ отмечены у 79,2% детей против 82,5% в группе плацебо, а серьезные НЯ – у 17% против 35% пациентов [54]. Инфузионные реакции наблюдались в единичных случаях в трех исследованиях [54, 57, 58]. С учетом высокой эффективности и безопасности БЛМ около трети наших пациентов он был назначен на ранних сроках СКВ (менее 1 года после дебюта). БЛМ для подкожного введения пока не одобрен при юСКВ, продолжается исследование II фазы, в котором оцениваются его фармакокинетика и фармакодинамика в возрастной группе 5–17 лет [61].

Среди испытаний других ГИБП II фазы при СКВ единственным, в котором участвовали подростки, было исследование атацицепта (APRIL-SLE) [62]. Некоторые испытания III фазы предполагают включение пациентов подросткового возраста – это исследования дапиролизумаба (подростки от 16 лет), телитацицепта (от 12 лет) и обинутумаба (от 14 лет) [61]. Эти работы, безусловно, предоставят полезные данные об эффективности новых лекарственных средств у подростков, однако не смогут служить основанием для регистрации препаратов в педиатрической практике.

Помимо сведений об участии подростков в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при СКВ, имеются отдельные публикации серий наблюдений успешного применения при юСКВ нескольких ГИБП: Сиrolимуса (рапамицин; n=32) [63], Телитацицепта (n=15) [64], Бортезомиба (n=5) [65].

Важным направлением расширения возможностей лечения СКВ стало изучение интерферонового пути патогенеза. Нарушение регуляции передачи сигналов интерферона (ИФН) типа I обнаруживается у многих пациентов с СКВ, и степень этого нарушения связана с тяжестью заболевания, что делает ИФН типа I терапевтически значимыми мишенями [13]. Препарат анифролумаб, гуманизованное моноклональное антитело к рецептору ИФН типа I, в настоящее время не зарегистрирован при юСКВ, в отличие от СКВ у взрослых, однако имеются отдельные наблюдения его эффективного применения в клинической практике у детей [66].

Теоретический потенциал для дальнейшей реализации в лечении юСКВ демонстрируют ингибиторы Янус-киназ [13]. Опубликованы отдельные наблюдения применения при юСКВ, в том числе при моногенной волчанке, препаратов этой группы – барицитиниба и руксолитиниба [67, 68].

Лекарственные препараты, которые на основании результатов РКИ были признаны безопасными и эффективными

при СКВ у взрослых, могут быть одобрены при юСКВ. Это происходит благодаря экстраполяции полученных результатов на педиатрическую популяцию при ограничении числа и сложности исследований, необходимых для одобрения. По мнению Н.И. Вгуннер и соавт. [69], чтобы повысить эффективность испытаний новых лекарств при юСКВ, на основе подтвержденных результатов РКИ у взрослых могут использоваться особый дизайн исследований, а также статистические методы, успешно применяемые при ряде других редких заболеваний у детей. Авторы этой публикации отдадут пред-

почтение открытым фармакокинетико-фармакодинамическим исследованиям при юСКВ, для проведения которых в настоящее время имеются все условия.

Однако в ожидании расширения окна терапевтических возможностей практикующим педиатрам-ревматологам не следует забывать о необходимости своевременного, грамотного и вдумчивого использования уже имеющегося арсенала лекарственных препаратов, что крайне важно для создания эффективной модели персонифицированной терапии юСКВ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus – are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Feb;36(1):53-80. vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.012.
- Brunner HI, Vadhariya A, Dickson C, et al. Treatment patterns in paediatric and adult patients with SLE: a retrospective claims database study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2023 Jul;10(2):e000817. doi: 10.1136/lupus-2022-000817.
- Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):488-504. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.001. Epub 2018 Mar 1.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960. Epub 2017 Jun 19.
- Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1965-1973. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898. Epub 2017 Sep 6.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1637-1641. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001. Epub 2017 May 4.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089. Epub 2019 Mar 29.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, 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 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
- Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*. 2019 Dec;209:108274. doi: 10.1016/j.clim.2019.108274. Epub 2019 Oct 31.
- Deng J, Chalhoub NE, Sherwin CM, et al. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):251-259. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.010. Epub 2019 Mar 16.
- Smith EMD, Egbivwie N, Jorgensen AL, et al. Real world treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK JSLE cohort study. *Clin Immunol*. 2022 Jun;239:109028. doi: 10.1016/j.clim.2022.109028. Epub 2022 May 2.
- Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 2021 Jul;23(4):331-347. doi: 10.1007/s40272-021-00457-z. Epub 2021 Jul 10.
- Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):511-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200106. Epub 2011 Oct 13.
- Kifer N, Sestan M, Frkovic M, et al. 2019 ACR/EULAR classification criteria and therapy in predicting organ damage accrual in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: A retrospective study over the last 29 years. *Lupus*. 2022 Jun;31(7):828-836. doi: 10.1177/09612033221094707. Epub 2022 Apr 12.
- Ferreira JC, Marques HH, Ferriani MP, et al. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):754-9. doi: 10.1177/0961203315627203. Epub 2016 Jan 27.
- Ruiz-Arruzza I, Barbosa C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2015 Oct;14(10):875-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.011. Epub 2015 Jun 1.
- Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruzza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109. doi: 10.1186/ar2764. Epub 2009 Jul 15.
- Pan L, Liu J, Liu C, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: characteristics and the prospect of glucocorticoid pulse therapy. *Front Immunol*. 2023 Aug 10;14:1128754. doi: 10.3389/fimmu.2023.1128754. eCollection 2023.
- Danza A, Borgia I, Narvaez JI, et al. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immune-mediated diseases: How much, how long? *Lupus*. 2018 Jun;27(7):1177-1184. doi: 10.1177/0961203318768888. Epub 2018 Apr 8.
- Ruiz-Irastorza G., Garcia M., Espinosa G., et al. First month prednisone dose predicts prednisone burden during the following 11 months: An observational study from the RELES cohort. *Lupus Sci Med*. 2016 Aug 2;3(1):e000153. doi: 10.1136/lupus-2016-000153. eCollection 2016.
- Tarr T, Papp G, Nagy N, et al. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):327-333. doi: 10.1007/s10067-016-3492-6. Epub 2016 Nov 26.
- Zehner M, Doria A, Lan J, 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 Dec;20(14):1484-93. doi: 10.1177/0961203311418269. Epub 2011 Oct 5.

24. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017 Aug; 16(8):826-832. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.017. Epub 2017 May 28.
25. Ruiz-Irastorza G, Ruiz-Estevez B, Lazaro E, 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 Sep;18(9):102359. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102359. Epub 2019 Jul 16.
26. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(2):110-25.
- [Alekseeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2018;17(2):110-25. (In Russ.)].
27. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar;16(3):411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168. Epub 2016 Dec 14.
28. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus*. 2021 Apr;30(4):597-607. doi: 10.1177/0961203320984251. Epub 2021 Jan 7.
29. Zahr N, Urien S, Funck-Brentano C, et al. Evaluation of Hydroxychloroquine Blood Concentrations and Effects in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 17;14(3):273. doi: 10.3390/ph14030273.
30. Gheet FS, Dawoud HE, El-Shahaby WA, et al. Hydroxychloroquine in children with proliferative lupus nephritis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr*. 2023 Apr;182(4):1685-1695. doi: 10.1007/s00431-023-04837-0. Epub 2023 Feb 8.
31. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1627-1635. doi: 10.1002/acr.23199. Epub 2017 Sep 26.
32. Kim JW, Kim YY, Lee H, et al. Risk of Retinal Toxicity in Longterm Users of Hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 2017 Nov; 44(11):1674-1679. doi: 10.3899/jrheum.170158. Epub 2017 Sep 1.
33. Каледа МИ, Никишина ИП. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):405-415.
- [Kaleda MI, Nikishina IP. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018; 56(4):405-415. (In Russ.)].
34. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001 Aug 21;135(4):248-57. doi: 10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00009.
35. Cannon LA, Wenderfer SE, Lewandowski LB, et al; CARRA Lupus Nephritis Workgroup. Use of EuroLupus Cyclophosphamide Dosing for the Treatment of Lupus Nephritis in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus in North America. *J Rheumatol*. 2022 Jun;49(6):607-614. doi: 10.3899/jrheum.210428. Epub 2022 Feb 15.
36. Smith E, Al-Abadi E, Armon K, et al. Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus*. 2019 Apr;28(5):613-620. doi: 10.1177/0961203319836712. Epub 2019 Mar 14.
37. Pennesi M, Benvenuto S. Lupus Nephritis in Children: Novel Perspectives. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Oct 16;59(10):1841. doi: 10.3390/medicina59101841.
38. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):324-336. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008. Epub 2017 Feb 21.
39. Mao Y, Yin L, Huang H, et al. Addition of cyclosporine/tacrolimus for pediatric relapsed lupus nephritis during mycophenolate mofetil maintenance therapy. *J Int Med Res*. 2019 Jan;47(1):105-113. doi: 10.1177/0300060518796751. Epub 2018 Sep 12.
40. Chighizola CB, Ong VH, Meroni PL. The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Jun;52(3):401-423. doi: 10.1007/s12016-016-8582-3.
41. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun;31(3):429-438. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010. Epub 2017 Oct 11.
42. Wen Y, Lu P, Lu H, Hu X. Successful treatment of subdural hemorrhage and retinal hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus associated with thrombocytopenia: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 15;100(2):e24231. doi: 10.1097/MD.00000000000024231.
43. Liu X, Peng Y, Cai S. The efficacy and safety of cyclosporine in children with systemic lupus erythematosus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e32314. doi: 10.1097/MD.00000000000032314.
44. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57:1-40.
- [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; 57:1-40. (In Russ.)].
45. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3168-74. doi: 10.1002/art.21351.
46. Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, Stoll ML. Safety and Efficacy of Rituximab in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):541-6. doi: 10.3899/jrheum.140863. Epub 2015 Jan 15.
47. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015 Jan;24(1):10-7. doi: 10.1177/0961203314547793. Epub 2014 Aug 12.
48. Sawhney S, Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an Indian cohort. *Lupus*. 2021 Oct;30(11):1829-1836. doi: 10.1177/09612033211034567. Epub 2021 Jul 27.
49. Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):497-504.
- [Alekseeva EI, Denisova RV, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of a series of cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2016;15(5):497-504. (In Russ.)].
50. Каледа МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ и др. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):208-214.
- [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, et al. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):208-214. (In Russ.)].
51. Cinar OK, Marlais M, Al Obaidi M, et al. Ofatumumab use in juvenile systemic lupus erythematosus: A single centre experience. *Lupus*. 2021 Mar;30(3):527-530. doi: 10.1177/0961203320981137. Epub 2020 Dec 16.
52. Lei L, Muhammad S, Al-Obaidi M, et al. Successful use of ofatumumab in two cases of early-onset juvenile SLE with thrombocytopenia caused by a mutation in protein kinase C. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Sep 26; 16(1):61. doi: 10.1186/s12969-018-0278-1.
53. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных иссле-

- дований, 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*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)].
54. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101. Epub 2020 Jul 22.
55. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Mori M, et al. Efficacy and safety of belimumab in paediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus: an across-study comparison. *RMD Open*. 2021 Sep;7(3):e001747. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001747.
56. Dimelow R, Ji B, Struemper H. Pharmacokinetics of Belimumab in Children With Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Jun;10(6):622-633. doi: 10.1002/cpdd.889. Epub 2020 Nov 27.
57. Wang D, Shan C, Liu J, et al. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A single-center, real-world, retrospective study. *Front Immunol*. 2022 Dec 14;13:1067721. doi: 10.3389/fimmu.2022.1067721. eCollection 2022.
58. Wang L, Liang X, Cao Z, et al. Evaluation of belimumab in treatment of Chinese childhood-onset systemic lupus erythematosus: a prospective analysis from multicenter study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 2;63(5):1437-1446. doi: 10.1093/rheumatology/kead406.
59. Akbar L, Alsagheir R, Al-Mayouf SM. Efficacy of a sequential treatment by belimumab in monogenic systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2020 Sep 8;7(4):184-189. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20087. Online ahead of print.
60. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, et al. Safety and Efficacy of Belimumab to Treat Systemic Lupus Erythematosus in Academic Clinical Practices. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2288-95. doi: 10.3899/jrheum.150470. Epub 2015 Nov 1.
61. Venturelli V, Isenberg DA. Targeted Therapy for SLE-What Works, What Doesn't, What's Next. *J Clin Med*. 2023 Apr 29;12(9):3198. doi: 10.3390/jcm12093198.
62. Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2006-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205067. Epub 2014 Jun 20.
63. Zhang L, Cui JY, Zhang L. Clinical efficacy and safety of sirolimus in childhood-onset systemic lupus erythematosus in real world. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 18;101(46):e31551. doi: 10.1097/MD.00000000000031551.
64. Sun L, Shen Q, Gong Y, et al. Safety and efficacy of telitacept in refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A self-controlled before-after trial. *Lupus*. 2022 Jul;31(8):998-1006. doi: 10.1177/09612033221097812. Epub 2022 May 2.
65. Modica RF, Thatayatikom A, Bell-Brunson DH, Elder ME. Bortezomib is efficacious in the treatment of severe childhood-onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with psychosis: a case series and mini-review of B-cell immunomodulation in antibody-mediated diseases. *Clin Rheumatol*. 2023 Jul;42(7):1965-1979. doi: 10.1007/s10067-023-06559-y. Epub 2023 Mar 27.
66. Shaw KS, Rajeh A, Le T, et al. Anifrolumab for Adolescent Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2338200. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.38200.
67. Pin A, Tesser A, Pastore S, et al. Biological and Clinical Changes in a Pediatric Series Treated with Off-Label JAK Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 20;21(20):7767. doi: 10.3390/ijms21207767.
68. Rossano M, Conti EA, Bocca P, et al. Novel heterozygous TREX1 mutation in a juvenile systemic lupus erythematosus patient with severe cutaneous involvement treated successfully with Jak-inhibitors: a case report. *Front Immunol*. 2023 Dec 6;14:1288675. doi: 10.3389/fimmu.2023.1288675. eCollection 2023.
69. Brunner HI, Martini A, Lovell DJ, Rupert N. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):162-170. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213198. Epub 2018 Sep 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.04.2024/16.06.2024/18.06.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы №1021051302580-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic research topic №1021051302580-4.

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

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>