

Комментарии к рекомендациям Европейской антиревматической лиги по ведению больных системной красной волчанкой

Т.М. Решетняк, Т.А. Лисицына, Н.М. Кошелева, Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Приблизительно полмиллиона жителей Европы и четверть миллиона — США (30–50 человек на 100 тыс. населения) страдают системной красной волчанкой (СКВ). Болезнь поражает преимущественно женщин детородного возраста, но может развиваться как в детском, так и в пожилом возрасте у лиц обоего пола. СКВ характеризуется полисиндромностью, волнообразным течением со сменой периодов обострений и ремиссий с тенденцией к прогрессированию.

При постановке диагноза СКВ используются 11 классификационных критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов (АКР), последний раз пересмотренных в 1997 г. Диагноз СКВ считается достоверным при наличии не менее 4 из 11 классификационных критериев. Диагностика бывает затруднена на ранних этапах болезни и при особых вариантах ее течения. Дифференциальный диагноз проводится с другими системными ревматическими и многими неревматическими заболеваниями, в частности, болезнями крови, лимфопролиферативными, неопластическими и инфекционными. В лечении больных СКВ, кроме ревматологов, участвуют врачи разных специальностей: дерматологи, нефрологи, неврологи, гематологи и др. Интегрированный подход к ведению больных СКВ позволяет значительно лучше контролировать течение заболевания.

При содействии Европейской антиревматической лиги (EULAR) были разработаны и предложены рекомендации по ведению больных СКВ. В разработке рекомендаций приняли участие 19 специалистов и 1 клинический эпидемиолог из разных стран. Обобщив мировой клинический опыт ведения больных СКВ, основанный на доказательной медицине, и используя технику Delphi (метод групповой заочной экспертной оценки, при которой эксперты отвечают на вопросы анкеты, все полученные данные суммируются и статистически обрабатываются), экспертный комитет достиг согласия по 12 ключевым проблемам: по 5 общим вопросам ведения больных СКВ; 2 — связанным с нейropsychическими проявлениями СКВ; 1 — с беременностью при СКВ; 1 — с антифосфолипидным синдромом (АФС) и 3 — с волчаночным нефритом. После обсуждения, голосования, редакторской правки экспертный

комитет EULAR представил финальные рекомендации по ведению пациентов с СКВ (табл. 1, 2).

Результаты

Прогноз

Течение СКВ характеризуется многообразием. Определение прогноза наряду с выделением надежных показателей активности заболевания, его тяжести и нарастающего повреждения систем и органов является крайне важным. Различные клинические проявления (дискоидное поражение кожи, артрит, серозит, поражение почек, психоз или судорожный синдром), лабораторные (анемия, тромбоцитопения, лейкопения, уровень сывороточного креатинина), иммунологические (антитела к двуспиральной ДНК — анти-dsДНК, анти-C1q, антифосфолипидные антитела — аФЛ, анти-РНП-, анти-Ro/SSA- и анти-La/SSB-антитела, концентрация сывороточного компонента) тесты, магнитно-резонансная томография (МРТ) мозга и данные биопсии почек коррелируют с исходом в виде развития серьезных органных поражений (нефрит, нейропсихические проявления), хронической почечной недостаточности (ХПН) и нарастающим повреждением систем и органов или уменьшением выживаемости.

Небольшое число больных в исследуемых группах и большое число протестированных предикторов исходов затрудняют оценку полученных данных и приводят к появлению отдельных выводов о значимых ассоциациях. Исследованные показатели прогноза были не всегда информативны у пациентов различных рас и с разной клинической картиной болезни. Следует подчеркнуть, что не было выявлено какого-либо одного предиктора, способного определить исход заболевания. Таким образом, у каждого конкретного больного различные прогностические факторы должны оцениваться в совокупности. В целом вовлечение жизненно важных органов ассоциируется с худшим прогнозом.

Мониторинг

Течение СКВ характеризуется обострениями разной степени тяжести. В англоязычной литературе они обозначаются двумя терминами: «exacerbation» (собственно «обострение») и «flare» (в дословном переводе — «вспышка», «пожар»).

В клинической практике и при проведении клинических испытаний применяется несколько индексов

оценки активности СКВ как общей, так и при поражении отдельных органов. Наиболее часто используются следующие индексы: BILAG (British Isles Lupus Assesment Group Scale), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Index Measure) и SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Эти индексы были разработаны на основании длительных наблюдений и исследований и хорошо предсказывают повреждения органов, смертность и отражают изменения активности болезни. Последний из перечисленных индексов общепризнано используется для мониторинга активности СКВ. Он хорошо отражает тяжесть заболевания и может быть предиктором будущего тяжелого обострения и появления новых клинических симптомов: повреждения кожи, анемии, лимфопении или тромбоцитопении, низких показателей сывороточных С3- и/или С4-компонентов комплемента, анти-С1q-титров и анти-dsДНК.

Хотя перечисленные индексы и тесты могут иметь диагностическую ценность при мониторинговании заболевания, ни один из них не оценивался в рандомизированном испытании применительно к изменению терапии и исходу болезни. Остаются неизвестными и уровни изменений индекса активности болезни, которые требуют корректировки лечения. Например, усиление терапии, основанное только на серологической активности болезни, в частности повышении титра анти-dsДНК, приводит к риску необоснованного интенсивного лечения. Лишь в одном рандомизированном клиническом испытании было показано, что подобная тактика может предупреждать обострение СКВ. В большинстве случаев при нарастании иммунологической активности рекомендуется тщательное наблюдение за клиническими проявлениями болезни.

В России общепринятой в клинической практике остается оценка активности СКВ по классификации В.А. Насоновой. Кроме того, мы оцениваем и течение по началу заболевания (В.А. Насонова). Оценка течения заболевания имеет значение для прогноза, хотя по этой проблеме и не проводились рандомизированные клинические исследования.

Коморбидность (сопутствующая патология)

Больные СКВ имеют повышенный риск развития сопутствующих заболеваний, и зачастую трудно отделить патологию, связанную с последствиями терапии СКВ, от той, которая обусловлена самим заболеванием. Риск смерти пациентов с СКВ в 5 раз выше, чем в популяции. В когортных наблюдениях и исследованиях случай–контроль инфекционные заболевания, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, диабет, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, остеопороз, аваскулярные некрозы костей и определенные формы рака (неходжкинская лимфома, рак легкого и гепатобилиарной системы) признаны наиболее частыми сопутствующими заболеваниями и причиной летальности у больных СКВ. Однако не существует контролируемых исследований, подтверждающих, что интенсивный скринг

этой сопутствующей патологии мог бы улучшить исход. Кроме того, данные, полученные из основных референсных центров, в которых обычно сосредоточены наиболее тяжелые случаи СКВ, расширяют возможности предупреждения сопутствующих заболеваний.

Недостаточно точный подбор группы контроля может также влиять на степень достоверности некоторых из полученных ассоциаций. Тем не менее, клинический опыт и имеющиеся данные позволяют предположить, что сопутствующие заболевания – важный компонент СКВ. Комитет EULAR рекомендует проявлять повышенную настороженность в отношении сопутствующей патологии и проводить тщательное наблюдение таких больных.

Лечение вариантов СКВ без тяжелых органических поражений

Глюкокортикоиды (ГК), антималярийные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и в тяжелых, рефрактерных случаях иммуносупрессанты используются для лечения больных без тяжелых органических поражений. Несмотря на широкое использование этих препаратов, имеется лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с разнообразными критериями исхода, демонстрирующих их эффективность при СКВ. В большинстве исследований показано улучшение на фоне терапии, но не ясно, были ли эти пациенты с активной СКВ или с остаточными проявлениями активности. Доказательства обычно ограничены слишком малочисленными выборками даже в РКИ. Комитет EULAR рекомендует разумное использование этих препаратов, принимая во внимание их потенциальную опасность.

Дополнительная терапия

В двойных слепых и внутригрупповых (Intra-individual) сравнительных исследованиях была показана эффективность использования солнцезащитного крема для предотвращения поражения кожи. Следующим препаратом, рекомендованным к назначению при СКВ, был аспирин. Хотя нет специфических данных о его использовании именно при СКВ, комитет EULAR считает, что низкие дозы аспирина могут быть рекомендованы взрослым больным СКВ, принимающим ГК, и в случаях наличия аФЛ и как минимум одного фактора риска развития атеросклероза.

Препараты кальция и витамина D₃ помогают защитить пациентов, длительно получающих ГК, от потери костной массы. Имеется 2 исследования, в которых была продемонстрирована эффективность бисфосфонатов при СКВ и других воспалительных заболеваниях. Беременность возможна только через 6 мес после отмены бисфосфонатов.

Хотя эстрогенсодержащие препараты входят в список средств, потенциально способных вызвать обострение СКВ, 2 рандомизированных клинических исследования показали, что пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы не усиливают активность болезни

в период ремиссии. Было установлено, что гормонозаместительная терапия приводит к более выраженному повышению минеральной плотности костной ткани (МПК) по сравнению с плацебо и терапией кальцитриолом, без повышения риска обострения СКВ. Эти результаты не могут быть экстраполированы на пациентов с риском тромбоза, который должен быть оценен до назначения эстрогенсодержащих препаратов.

Несмотря на отсутствие специальных исследований, посвященных факторам риска прогрессирования заболевания или развития осложнений при СКВ, у пациентов с СКВ необходимы контроль массы тела, физические упражнения и отказ от курения. Статины и гипотензивные (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) препараты следует также назначать при наличии показаний.

Лечение тяжелых нейropsychических проявлений СКВ

При СКВ встречается первичное нейropsychическое поражение. Патогенетические механизмы включают возбуждение (excitation)/повреждение/гибель нейронов или демиелинизацию (которая обычно контролируется иммуносупрессивной терапией) и/или ишемическое повреждение из-за ухудшения перфузии (вследствие микроангиопатии, тромбоза или эмболии), обычно опосредованное наличием аФЛ и требующее антикоагулянтной терапии.

Эксперты EULAR ссылаются на единственное РКИ, проведенное у 32 больных СКВ с активным нейролопусом (периферическая/краниальная нейропатия, неврит зрительного нерва, поперечный миелит, повреждение ствола мозга, кома). Индукционная терапия включала внутривенное введение метилпреднизолона (МП) с последующим ежемесячным введением циклофосфамида (ЦФ) или внутривенным введением МП каждые 4 мес в течение следующего года, а затем ЦФ или внутривенно МП каждые 3 мес в течение следующего года. 18 из 19 больных, получавших ЦФ, по сравнению с 5 из 13 больных, которым вводили МП ($p=0,03$), ответили на терапию. Положительный эффект ЦФ для лечения тяжелого нейролопуса был подтвержден в других нерандомизированных контролируемых испытаниях.

Беременность при СКВ

Ведение беременных с СКВ всегда является «вызовом» для практикующего врача, так как СКВ может действовать на беременность, и наоборот. Доказательств повреждающего влияния СКВ на фертильность нет. Беременность может спровоцировать повышение активности СКВ и быть причиной ее обострения, от слабого до умеренного, часто вызывая поражения кожи, суставов и гематологические нарушения.

Установлено, что волчаночный нефрит и аФЛ являются факторами риска развития АГ и преэклампсии. У женщин с СКВ, особенно с волчаночным нефритом и аФЛ, имеется повышенный риск неблагоприятного исхода беременности, включая выки-

дыш, мертворождение и преждевременные роды (относительный риск – RR от 2,2 до 5,8). Волчаночный нефрит и наличие аФЛ также ассоциируются с низкой массой ребенка при рождении и внутриутробной задержкой развития плода. Другим осложнением беременности при СКВ является развитие врожденной сердечной блокады у плода, которая обусловлена присутствием анти-Ro/SSA- или анти-La/SSB-антител.

Преднизолон и другие нефосфорилированные ГК, азатиоприн, циклоспорин А и низкие дозы аспирина используются у беременных с СКВ, но их эффективность и безопасность не продемонстрированы в РКИ. Вопрос о возможности приема аминоксилиновых препаратов при беременности активно обсуждается в последнее десятилетие. Их эффективность и безопасность уже подтверждены в 1 РКИ.

Настоящие рекомендации могут отличаться от рекомендаций, касающихся приема отдельных препаратов во время гестации и лактации, поскольку последние часто не помогают в ведении беременных с хроническими заболеваниями. Нет доказательств возможности применения мофетила микофенолата (ММФ), ЦФ и метотрексата, и эти препараты при беременности отменяют.

Антифосфолипидный синдром (АФС) при СКВ

Обычно аФЛ встречаются у больных СКВ и ассоциируются с повышенным риском тромбоокклюзионных осложнений. У таких больных необходимо проводить первичную и/или вторичную профилактику тромбозов, но такая терапия связана с повышенным риском побочных эффектов – большими кровотечениями. Несмотря на отсутствие доказательств эффективности первичной профилактики тромбозов и потери беременности, комитет EULAR рекомендует использование низких доз аспирина у больных СКВ с аФЛ, особенно, когда существуют другие факторы риска тромбозов.

В ретроспективных контролируемых исследованиях установлена высокая эффективность пероральных антикоагулянтов по сравнению с одним аспирином для профилактики тромбозов у небеременных с СКВ и аФЛ и тромбозом в анамнезе. Два РКИ не продемонстрировали преимуществ высокоинтенсивной степени гипокоагуляции (МНО 3,1–4,0) перед среднеинтенсивной (МНО 2,0–3,0) для вторичной профилактики и отметили возрастание риска малых кровотечений при высокоинтенсивной гипокоагуляции (28% против 11%). Эти результаты ограничиваются тем, что большинство пациентов (> 70%) чаще имели в анамнезе венозные, а не артериальные тромбозы, и тем, что пациенты с повторными тромбозами на фоне приема антикоагулянтов были исключены из исследования. Напротив, ретроспективные исследования, включающие больных с предшествующим артериальным тромбозом или инсультом, показали, что высокоинтенсивная гипокоагуляция варфарином более эффективна при вторичной профилактике тромбозов

без увеличения риска большого кровотечения. Комитет EULAR предлагает, чтобы больные с АФС и первым эпизодом венозного тромбоза начинали прием антикоагулянтов с поддержанием целевого МНО 2,0–3,0. В случаях артериального тромбоза оправдана высокоинтенсивная гипокоагуляция (МНО 3,0–4,0).

Для беременных с СКВ и АФС в недавнем Кохрановском (Cochrane) обзоре рекомендуется комбинированная терапия нефракционированным гепарином и аспирином для снижения риска потери беременности (RR 0,46 при 95% доверительном интервале от 0,29 до 0,71). Комбинация низкомолекулярного гепарина и аспирина также была эффективна (RR 0,78 при 95% доверительном интервале от 0,39 до 1,57). Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, оценивающих пользу гипокоагуляции для профилактики повторных тромбозов в течение беременности, комитет EULAR рекомендует использование аспирина и гепарина для предупреждения АФС-ассоциированных тромбозов во время гестации.

Волчаночный нефрит: диагностика и мониторинг

При подозрении на волчаночный нефрит для подтверждения диагноза, оценки активности нефрита, степени его хронизации/повреждения, определения прогноза и подбора терапии может использоваться биопсия почки. Предсказательная ценность повторной биопсии почки (после начала терапии) оценивалась в 1 проспективном и нескольких ретроспективных исследованиях. Было установлено, что некоторые выявленные патологические изменения ассоциировались с клиническим ответом и исходом волчаночного нефрита. Тем не менее, повторные биопсии почек представляют риск для больного и не могут проводиться во всех случаях. Существует несколько доказательств, подтверждающих прогностическую роль анализа мочевого осадка при мониторинге терапии волчаночного нефрита. Изменения уровней протеинурии, сывороточного креатинина, анти-dsДНК и концентрации С3-компонента комплемента коррелируют с обострением и исходом нефрита. Тем не менее, следует подчеркнуть, что эти исследования не проводились специально для оценки эффективности различных тестов в мониторинге ответа на терапию нефрита. Нет рандомизированных исследований, оценивающих пользу различных стратегий мониторинга.

Волчаночный нефрит: лечение

Лечение волчаночного нефрита обычно включает период интенсивной иммуносупрессивной терапии (индукционная терапия) с последующим более длительным периодом менее интенсивной поддерживающей терапии. В Кохрановском обзоре отмечено, что лечение ЦФ в сочетании с ГК позволило снизить риск удвоения уровня сывороточного креатинина по сравнению с лечением одними ГК (RR 0,6), но в целом снижения смертности не отмечено. Азатиоприн в сочетании с ГК уменьшал риск смертности от всех при-

чин по сравнению с одними ГК (RR 0,6), но не влиял на «почечные» исходы. ЦФ был предпочтительнее азатиоприна и/или ГК в высоких дозах. Интермиттирующее введение ЦФ (пульс-терапия) предпочтительнее в плане соотношения эффективности/токсичности по сравнению с пероральным приемом ЦФ. В длительных РКИ (в среднем — 11 лет) отмечена высокая эффективность (83% случаев сохранения функции почек) сочетанной терапии ГК и ЦФ без сопутствующего увеличения числа побочных эффектов. Овариальная недостаточность после терапии ЦФ по-прежнему остается важной проблемой и зависит как от дозы ЦФ, так и от возраста больных. Репродуктивная функция может быть защищена использованием аналогов гонадотропного рилизинг-гормона, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Эффективность ММФ в качестве индукционной терапии изучалась в 4 РКИ, которые показали, что назначение ММФ ассоциировалось с низким риском резистентности к лечению (RR 0,7), смертности и развития ХПН (RR 0,4) по сравнению с терапией ЦФ. Применение ММФ в качестве поддерживающей терапии было изучено в 1 РКИ у 59 больных, которые получали индукционную терапию болюсами внутривенного ЦФ и ГК, а затем были рандомизированы на группы, получавшие внутривенно ЦФ, перорально азатиоприн или ММФ в течение 1–3 лет. Оценка исходов выживаемости по конечной точке «смерть» или «ХПН» выявила преобладание этих исходов при терапии азатиоприном и ММФ по сравнению с группой пациентов, леченных ЦФ. В группе пациентов, получавших ЦФ, стойкая аменорея встречалась значительно чаще. Комитет EULAR рекомендует врачам использование ММФ в качестве индукционной терапии у отдельных пациентов под тщательным контролем. Отсутствие значимого ответа на данную терапию в течение 6 мес (снижение уровня сывороточного креатинина и протеинурии до > 1 г/сут) диктует необходимость интенсификации терапии. В качестве поддерживающей терапии ММФ может использоваться у больных с непереносимостью азатиоприна или обострением на фоне лечения. Хотя использование ММФ одобряется, по мнению комитета EULAR, ММФ в настоящее время не может заменить комбинированное лечение внутривенным ЦФ с МП как терапию выбора при тяжелом волчаночном нефрите. Небольшие неконтролируемые исследования с коротким периодом наблюдения предполагают, что до 50% больных, рефрактерных к ЦФ, могут иметь клинически значимый ответ на ритуксимаб — моноклональное антитело, направленное против В-лимфоцитов. Современная иммуносупрессивная терапия эффективна, но ни один из иммуносупрессантов не вылечивает СКВ, и примерно у 1/3 пациентов после периода ремиссии возникает обострение. Первоначальное лечение умеренных и тяжелых обострений СКВ

требует индукционной терапии иммуносупрессивными препаратами, которые предотвращают снижение функции почек.

ХПН

СКВ — неизлечимое хроническое заболевание, и даже современные препараты не способны полностью его контролировать. У 30% пациентов на фоне ремиссии развивается обострение, которое является причиной почечной недостаточности и терминальной ХПН, которая требует проведения диализа или даже пересадки почки. Диализ и трансплантация почки у длительно наблюдаемых и выживших больных СКВ так же эффективны, как и у больных без диабета и СКВ.

Наличие аФЛ ассоциируется с повышенным риском тромбозов, отторжением трансплантата и неблагоприятным исходом. Нет специальных исследований при СКВ, доказывающих преимущества такого лечения. Тем не менее, 2 ретроспективных исследования, включавших большое число пациентов с ХПН, продемонстрировали преимущество трансплантации почек перед диализом в отношении длительной выживаемости пациентов (RR 0,19–0,32) в течение 12–18 мес после трансплантации.

Обсуждение

Первоначальные рекомендации относительно ведения больных СКВ были усовершенствованы с учетом постоянно обновляющихся данных литературы и мнения экспертов с высоким уровнем согласия среди них (в среднем 8,8 из 10). Эти рекомендации должны улучшить медицинскую помощь больным СКВ, при этом они существенно не ограничивают самостоятельность врача, курирующего больного.

Рекомендации комитета EULAR затрагивают

только некоторые проблемы ведения больных СКВ. Многие вопросы остались нерешенными, например: первичная профилактика сопутствующих заболеваний, опасность терапии и ее финансовые аспекты, определение информативности и ценности лабораторных тестов при первичном обследовании больного и кратность повторных визитов в процессе наблюдения.

Вместе с тем была подчеркнута необходимость осмотра больных и лабораторного контроля за каждые 3 мес при относительно спокойном состоянии и более часто — при неконтролируемом течении болезни.

Эксперты EULAR призвали к проведению международных клинических исследований. Было отмечено, что рекомендации будут обновляться каждые 3 года с учетом новых данных. Предложена программа исследований, в которой отражены практически все насущные проблемы СКВ (табл. 3).

В данной публикации приведены рекомендации, напечатанные в «Анналах ревматических заболеваний»: Bertsias G., Ioannidis J., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Annals Rheum Disease 2008; 67:195–205. И хотя в данном обзоре отражены не все ситуации, связанные с ведением и терапией больных СКВ, мы надеемся, что представленные рекомендации помогут врачу при принятии конкретных решений и выборе тактики терапии. Еще одним важным аспектом данных рекомендаций является необходимость объединения исследовательских программ для решения многих вопросов с целью совершенствования методов диагностики и ведения больных СКВ.

Таблица 1. *Общие положения и рекомендации по ведению больных СКВ, основанные на доказательной медицине и мнении экспертов EULAR*

Общие проблемы ведения больных СКВ

Прогноз

У больных СКВ новые клинические симптомы (сыпь, артрит, серозит, неврологические проявления и судороги/психоз), рутинные лабораторные (клинический анализ крови, уровень сывороточного креатинина, протеинурии, мочевого осадок) и иммунологические (сывороточный уровень С3, анти-dsДНК, анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, аФЛ, анти-РНП) тесты могут давать информацию об исходе в целом и о вовлечении в патологический процесс жизненно важных органов и должны учитываться при оценке состояния больных. Подтверждение поражения головного мозга (МРТ) и гистологическое исследование почек (биопсия) могут дополнить информацию и должны приниматься во внимание.

Мониторинг

Новые клинические проявления, такие как площадь и тип поражения кожи или артрит, серозит и неврологические симптомы (судороги/психоз), лабораторные (клинический анализ крови) и иммунологические (сывороточный уровень С3/С4, анти-С1q, анти-dsДНК) тесты и валидированные общие индексы активности заболевания, имеют диагностическую ценность и могут использоваться для мониторинга активности и обострений СКВ.

Коморбидность

Больные СКВ имеют повышенный риск развития некоторых сопутствующих заболеваний, обусловленных как самой СКВ, так и ее лечением. К ним относятся: инфекция (мочеполового тракта и др.), атеросклероз, АГ, дислипидемия, диабет, остеопороз, аваскулярный некроз костей, злокачественные новообразования (в частности, неходжкинская лимфома). Рекомендуется минимизация факторов риска наряду с тщательным наблюдением за больными.

Лечение

В лечении больных СКВ без поражения жизненно важных органов отдается предпочтение антималярийным препаратам и/или ГК. НПВП могут использоваться в течение ограниченного времени у больных с низким риском осложнений. При резистентности к терапии, а также у больных, у которых не удалось снизить дозу ГК, к поддерживающей дозе следует добавить иммуносупрессивные препараты: азатиоприн, ММФ или метотрексат.

Дополнительная терапия

Больным с поражением кожи показаны солнцезащитные средства. С целью улучшения исхода СКВ больным следует рекомендовать изменение образа жизни (отказ от курения, контроль за массой тела, физические упражнения). В зависимости от индивидуальной терапии и клинической ситуации могут использоваться и другие препараты (низкие дозы аспирина, кальцийсодержащие, витамин D, бисфосфонаты, статины, гипотензивные, включая ИАПФ). Эстрогены (оральные контрацептивы, гормонозаместительная терапия) можно назначать, предварительно оценив риск их побочных эффектов.

Нейропсихические проявления СКВ**Диагностика**

Диагностика нейропсихических проявлений (клиническая, лабораторная, нейропсихологическое обследование и визуализирующие методы) должна быть такой же, как и у больных с нейропсихическими проявлениями при ревматических заболеваниях.

Лечение

Полагают, что выраженные нейропсихические проявления имеют аутоиммунное воспалительное происхождение (неврит зрительного нерва, острое спутанное сознание/кома, краниальная или периферическая нейропатия, психоз и поперечный миелит/миелопатия), а препаратами выбора считаются иммуносупрессанты.

Беременность при СКВ

Беременность при СКВ влияет как на мать, так и на плод.

а) Мать. Женщины с СКВ не отличаются по фертильности от здоровых. Беременность может спровоцировать нарастание активности СКВ, но эти обострения обычно слабые. Больные с волчаночным нефритом и аФЛ имеют больший риск развития преэклампсии, и мониторинг таких пациенток должен быть более тщательным. б) Плод. Существует несколько путей влияния СКВ на плод, особенно у матерей с волчаночным нефритом в анамнезе, имеющих аФЛ, анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB. Эти показатели обуславливают повышенный риск выкидыша, мертворождения, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития и врожденной блокады сердца у плода. Преднизолон, азатиоприн, гидроксихлорохин и низкие дозы аспирина должны применяться у беременных с СКВ. В настоящее время считается, что прием ЦФ, метотрексата и ММФ должен быть отменен.

АФС

Больным СКВ с аФЛ показан прием низких доз аспирина для профилактики тромбоза и потери беременности. Должны оцениваться и другие факторы риска тромбоза. Эстрогенсодержащие препараты повышают риск развития тромбоза. У небеременных с СКВ и тромбозами, ассоциированными с АФС, долговременная терапия оральными антикоагулянтами эффективна для вторичной профилактики тромбозов. Беременной с СКВ и АФС должна назначаться комбинированная терапия нефракционированным или низкомолекулярным гепарином и аспирином, поскольку она снижает риск потери беременности и тромбозов.

Волчаночный нефрит**Мониторинг**

Биопсия почки, анализ мочевого осадка, протеинурия и исследование функции почек могут иметь независимое значение для оценки исхода при терапии волчаночного нефрита, но интерпретировать эти данные нужно в совокупности. Изменения иммунологических показателей (анти-dsДНК, сывороточный С3-компонент комплемента) имеют ограниченную ценность в прогнозировании ответа на терапию и могут использоваться только в качестве дополнительных методов.

Лечение

У больных с пролиферативным волчаночным нефритом ГК в сочетании с другими иммуносупрессантами эффективно предотвращают прогрессирование поражения почек до терминальной стадии. Длительная эффективность была продемонстрирована только для схем лечения, включающих ЦФ, что, однако, сопряжено с серьезными побочными эффектами. В краткосрочных испытаниях ММФ продемонстрировал аналогичную

эффективность при сравнении с пульс-терапией ЦФ и более предпочтительный токсический профиль: отсутствие ответа на лечение в течение 6 мес должно быть поводом для интенсификации терапии. Обострение, следующее за периодом ремиссии, достаточно типично и требует тщательного наблюдения.

Терминальная стадия поражения почек

Диализ и трансплантация почки у длительно наблюдаемых и выживших больных СКВ так же эффективны, как и у больных без диабета и СКВ, у которых трансплантация является методом выбора.

Таблица 2. Категория доказательности и сила утверждений

Рекомендации/вопросы	Число оцененных исследований	Категория доказательности	Сила утверждения	Средний уровень согласия
Прогноз.				
Прогностическая ценность				
<i>Клинические признаки:</i>				
высыпания	4	4	B	8,6
артрит	4	4	B	8,7
серозит	6	4	B	8,6
судороги/психоз	9	4	B	9,0
<i>Лабораторные тесты:</i>				
выраженная анемия	10	4	B	8,0
лейко-/лимфопения	4	5	C	8,0
тромбоцитопения	15	4	B	8,0
сывороточный креатинин	20	4	B	9,2
протеинурия/мочевой осадок	24	4	B	9,3
C3/C4	13	4	B	8,4
анти-dsДНК	17	4	B	8,7
анти-Ro/SSA	6	4	B	7,7
анти-La/SSB	1	5	C	7,7
аФЛ	19	4	B	8,5
анти-РНП	3	4	B	7,6
<i>Визуализация:</i>				
МРТ головного мозга	7	4	B	8,7
<i>Гистологическое исследование:</i>				
биопсия почки	33	4	B	9,5
Мониторинг.				
Диагностическая ценность:				
высыпания	1	5	C	8,8
анемия	1	4	B	8,3
лимфопения	1	4	B	
тромбоцитопения	1	5	C	
C3/C4	13	4	B	8,8
анти-C1q	8	4	B	7,7
анти-dsДНК	15	4	B	8,7
Коморбидность.				
Повышенный риск:				
инфекции	13	5	C	8,6
инфекции мочевого тракта	1	4	B	8,9
атеросклероз	14	4	B	8,8
АГ	7	4	B	9,4
дислипидемия	7	4	B	9,2
диабет	3	5	C	8,9
остеопороз	6	5	C	9,1
аваскулярные некрозы	8	5	C	8,6
неопластические заболевания				8,7
неходжкинская лимфома	6	4	B	
другие заболевания	10	4	B	
Лечение неосложненной СКВ:				
антималарийные препараты	4	2	A	9,4
НПВП	1	—	D	8,8
ГК	3	2	A	9,1
азатиоприн	1	4	B	9,3
ММФ	4	6	D	6,9
метотрексат	3	2	A	8,0

С О В Р Е М Е Н Н Ы Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И : Д И А Г Н О С Т И К А , Л Е Ч Е Н И Е

Рекомендации/вопросы	Число оцененных исследований	Категория доказательности	Сила утверждения	Средний уровень согласия
Дополнительная терапия при СКВ:				
фотозащита	1	4	B	9,2
отказ от курения	—	—	D	9,3
контроль массы тела	—	—	D	
физическая активность	—	—	D	
низкая доза аспирина	1	4	D*	9,0
кальций/витамин D	5	2	A	9,2
бисфосфонаты	2	2	A	8,5
статины	—	—	D	8,9
гипотензивные средства	—	—	D	8,9
оральные контрацептивы (безопасное использование)	2	2	A	9,1
гормонозаместительная терапия	3	2	A	9,1
Диагностика нейропсихических проявлений СКВ				
				8,1**
<i>Клинические признаки:</i>				
головная боль	1	3	A	
тревога	1	5	C	
депрессия	1	5	C	
когнитивные нарушения	3	4	B	
<i>Лабораторные тесты:</i>				
ЭЭГ	3	4	B	
антирибосомальный протеин P	6	4	B	
аФЛ	4	4	B	
<i>Нейропсихические тесты</i>				
<i>Визуализирующие:</i>				
КТ	3	4	B	
МРТ	9	4	B	
ПЭТ	2	4	B	
ОФЭКТ	5	5	C	
МРТ в режиме переноса намагниченности	5	5	C	
диффузно-взвешенная МРТ	1	5	C	
магнитно-резонансная спектроскопия	3	5	C	
время релаксации T2	2	5	C	
Лечение нейропсихических проявлений СКВ:				
иммуносупрессанты (ЦФ в комбинации с ГК)	10	2	A	9,2
Беременность:				
фертильность не страдает	4	5	C	8,8
повышение активности СКВ/обострение	11	3	B	8,8
повышение риска преэклампсии	6	4	B	9,8
повышение риска выкидыша/ мертворождения/ преждевременных родов	30	4	B	9,4
повышение риска задержки внутриутробного развития	6	5	C	
повышение риска врожденной блокады сердца у плода	7	4	B	
<i>Терапия в течение беременности:</i>				
преднизолон	6	6	D	9,6
азатиоприн	5	6	D	9,2
гидроксихлорохил	9	2	A	9,5
низкая доза аспирина	1	6	D	9,3
АФС				
<i>Первичная профилактика тромбоза/потери беременности:</i>				
низкая доза аспирина	—	—	D	8,7
<i>Вторичная профилактика тромбоза/потери беременности:</i>				

С О В Р Е М Е Н Н Ы Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И : Д И А Г Н О С Т И К А , Л Е Ч Е Н И Е

Рекомендации/вопросы	Число оцененных исследований	Категория доказательности	Сила утверждения	Средний уровень согласия
оральные антикоагулянты (небеременные больные)	8	2	A	9,0
нефракционированный/низкомолекулярный гепарин и аспирин (беременные больные)	14	1	A	9,1
Нефрит. Мониторинг:				
повторная биопсия почки	6	4	B	9,5
мочевой осадок	2	4	B	
протеинурия	10	4	B	
сывороточный креатинин	8	4	B	
анти-dsДНК	3	4	B	
C3-компонент комплемента	2	4	B	
Нефрит. Лечение:				
комбинация ГК с другими иммуносупрессантами эффективна при ХПН	21	1	A	9,3
ММФ сравним по эффективности с пульс-терапией ЦФ в непродолжительных и средних по длительности испытаниях	8	2	A	9,2
эффективность ЦФ в длительных испытаниях	13	1	A	9,5
ХПН при СКВ:				
диализ безопасен	7	3	B	8,8
трансплантация безопасна	9	3	B	9,4
трансплантация предпочтительнее диализа	2	5	C***	

Примечание. * – у пожилых больных СКВ низкая доза аспирина ассоциируется с улучшением когнитивных функций; ** – у больных СКВ разработка диагностических методов (клинических, лабораторных, нейропсихических и визуализирующих) нейропсихических проявлений должна быть сходной с таковой в общей популяции пациентов с нейропсихическими проявлениями; *** – в исследованиях больных без СКВ. ЭЭГ – электроэнцефалография; КТ – компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная томография.

Таблица 3. *Направления исследований при СКВ*

Эпидемиология

Относительная важность факторов внешней среды (инсоляция, диета, курение) в патогенезе СКВ. Влияние, доминирование и тяжесть СКВ в различных Европейских популяциях. Существуют ли различия между Севером и Югом?

Патогенез

Генетические факторы предрасположенности и тяжести заболевания. Повреждающие механизмы и репарация поврежденной ткани.

Ранняя диагностика – первичная профилактика

Выделение больных с высоким риском развития СКВ. Целесообразность первичной профилактики. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных с высоким риском их развития (т.е. назначение аспирина, статинов и др.).

Начальные диагностические исследования и мониторинг

Минимальный набор диагностических исследований при вероятной СКВ. Исследования при неполной картине заболевания с поражением одного органа (например, кожи, системы крови и др.).

Диагностика – прогноз

Диагностические критерии с улучшенной чувствительностью и специфичностью.

Классификационные критерии для выделения субпопуляций СКВ с различными патогенетическими, клиническими, лабораторными признаками и ответом на терапию.

Диагностические алгоритмы для нейропсихических проявлений СКВ.

Лечение

Показания к лечению и оптимальные мишени терапии аутологичными стволовыми клетками при СКВ.

Основные показания к биологической терапии СКВ (деплеция В-лимфоцитов, ингибция дифференцировки В-лимфоцитов, блокада костимуляции, толерагены).

Оптимальное ведение мембранозной нефропатии.

Определение резистентной формы заболевания, поражающего жизненно важные и не жизненно важные органы.

Показания, эффективность, токсичность комбинированной иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии у больных АФС и СКВ.

Обострения

Механизмы обострения: остаточное или субклиническое заболевание или вновь возникшее обострение.

Биомаркеры остаточных проявлений заболевания или раннего рецидива.

Оптимальное ведение обострений.

Коморбидность

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Первичная профилактика и скрининг остеопороза.

Подходы к повышению приверженности у больного к лечению и профилактике.

Подходы к снижению заболеваемости и смертности от инфекций.

Валидация шкалы коморбидности (Charlson Comorbidity) в исследованиях СКВ для оптимальной стратификации больных.

Неонатальная волчанка

Эпидемиология, факторы риска и ведение.

Беременность

Влияние искусственного оплодотворения на активность заболевания.

Действие иммуносупрессивной терапии у матерей на плод.

аФЛ

Определить, нужно ли у больных с постоянно позитивными аФЛ проводить профилактику (и ее тип) тромбоза и/или патологических состояний, связанных с беременностью.

Рекомендованная терапия для больных с АФС, имевших потерю беременности на фоне лечения низкой дозой аспирина и гепарином.

Педиатрическая и подростковая СКВ

Эпидемиология, оптимальное управление и отдаленные исходы.

Герiatricкая СКВ

Эпидемиология, оптимальное управление и отдаленные исходы.