

Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR)

Т.В. Попкова, Т.А. Лисицына
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова popkovatv@mail.ru

Contact: Tatyana Valentinovna Popkova popkovatv@mail.ru

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

Распространенность СКВ составляет от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на 15–25 лет, женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин. СКВ наиболее часто развивается в репродуктивном возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде. Летальность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции. Ранняя смертность наиболее часто связана с активностью заболевания и присоединением вторичной инфекции, по мере увеличения продолжительности жизни на одно из первых мест (примерно у трети пациентов) в качестве причины смерти выходит сердечно-сосудистая патология [2].

Характерная особенность СКВ – многообразие клинических проявлений и вариантов течения. Болезнь может дебютировать 1–2 симптомами, однако для развернутой картины СКВ характерно полиорганное поражение (табл. 1). Клинические проявления существенно варьируют у разных больных и в разные периоды заболевания. Течение СКВ волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений. При обострениях возможно вовлечение в патологический процесс новых органов и систем.

В клинической практике курация больных СКВ представляет собой сложную задачу и требует четкого взаимодействия между врачами разных специальностей. Основные проблемы связаны с определением степени поражения того или иного органа, что в свою очередь влияет на выбор терапии и исход СКВ [3, 4]. В связи с этим Европейская антиревматическая лига (EULAR) предложила разработать рекомендации по ведению пациентов с СКВ в реальной клинической практике, основанные на принципах доказательной медицины, которые опубликованы в июле 2010 г. в журнале «Annals of the Rheumatic Diseases».

Для разработки рекомендаций по ведению больных СКВ использованы техника Delphi (метод групповой заочной экспертной оценки, при которой эксперты отвечают на вопросы анкеты, все полученные данные суммируются и

статистически обрабатываются) [5], дискуссия в малых группах и систематический обзор литературы [6]. Дополнительно эксперты оценили и проанализировали стоимость и безопасность индивидуальных мониторинговых стратегий.

В данной публикации подробно изложены рекомендации по мониторингованию пациентов с СКВ, уровень и степень их доказательности, соотношение стоимость/риск лечения (табл. 2) и комментарии к ним.

1. Оценка состояния пациента с СКВ

Клиническая картина СКВ разнообразна, обусловлена активностью заболевания, необратимыми повреждениями органов, побочными эффектами терапии и изменением качества жизни пациента [7, 8].

Существует множество индексов для характеристики этих параметров. С одной стороны, эти индексы далеко не универсальны, с другой – помогают получить информацию, которую в дальнейшем можно оценить в динамике. В клинической практике оценка качества жизни у пациентов с СКВ с помощью опросников практически не используется. Для определения этого показателя экспертами EULAR предложены ВАШ от 0 до 10 баллов и/или оценка качества жизни на основании данных анамнеза пациента. Опросники для определения качества жизни рекомендованы к использованию только в многоцентровых исследованиях.

Для оценки активности СКВ разработано и внедрено около 10 индексов. Самыми востребованными являются Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) [9], его модификация, использованная в исследовании Safety of Estrogens in Lupus National Assessment (SELENA) SELENA SLEDAI [10], British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG) [11], European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) [12], оценка которых при помощи балльной системы удобна для отражения динамики симптомов в течение определенного времени. В России, помимо указанных индексов, остается актуальной оценка активности СКВ по классификации В.А. Насоновой [13].

При мониторинговании заболевания перечисленные индексы имеют диагностическую ценность, но ни один из них не проанализирован в рандомизированном клиническом исследовании применительно к эффективности терапии и исходу болезни.

До последнего времени оставался открытым вопрос о том, что считать обострением СКВ. Несмотря на большое количество индексов активности, только BILAG и SELENA SLEDAI традиционно используются для оценки выраженности обострения СКВ. Однако при использовании индекса SELENA SLEDAI можно дифференцировать выраженное обострение от умеренного и слабого, но нет четких критериев для разграничения слабого и умеренного обострения. То же касается и индекса BILAG – нет четких критериев слабого, умеренного и выраженного обострения. В 2006 г. была создана международная рабочая группа для уточнения понятия «обострение» СКВ. Результатом работы этой группы стала следующая формулировка: «Обострение – это поддающееся измерению повышение активности болезни в одной или более системе органов с появлением новых или ухудшением уже имеющихся клинических проявлений и симптомов и/или лабораторных данных. Эти изменения должны быть признаны клинически значимыми специалистом и повлечь за собой коррекцию или усиление терапии». В настоящее время проводится уточнение критериев разных степеней выраженности обострения СКВ [14].

Для определения потенциально необратимых поражений различных органов используют индекс повреждения (SLICC/ACR Damage Index) [15]. Кумулятивное повреждение – поражение органов и систем органического или функционального характера, накопленное за период болезни. В балльную оценку включают все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие терапии), при этом учитывают только признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес и более.

Больные СКВ имеют повышенный риск развития сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых, инфекционных, определенных форм рака, и осложнений, в том числе артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии (ДЛП), сахарного диабета, остеопороза (ОП), аваскулярных некрозов костей, которые связаны с терапией СКВ или обусловлены самим заболеванием и являются основной причиной летальности у таких больных. Контролируемых исследований, подтверждающих улучшение исхода при проведении скрининга и мониторинга сопутствующей патологии, не существует. Тем не менее данные, полученные в центрах, где сосредоточены наиболее тяжелые больные СКВ, расширяют возможности предупреждения сопутствующих заболеваний. Для выявления этих состояний и их осложнений комитет EULAR рекомендует проводить тщательное наблюдение больных СКВ и проявлять повышенную настороженность в отношении коморбидных состояний.

2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [16–22]

Пациенты с СКВ имеют высокую распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются АГ и ДЛП (11,5–75%). Но даже при их исключении риск развития атеросклероза и его осложнений при СКВ остается высоким. Факторы риска, обусловленные аутоиммунным заболеванием, вносят свой вклад в ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений.

По нашему мнению, учет факторов риска и их коррекция у больных СКВ имеют огромное значение для снижения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений. Так как активность аутоиммунного процесса может из-

Таблица 1. Частота клинических и лабораторных проявлений СКВ

Проявления СКВ	Число больных, %
Конституциональные симптомы:	
лихорадка	40–85
слабость, утомляемость	75–85
снижение массы тела	30–50
Поражение кожи и слизистых оболочек:	
фотосенсибилизация	45–70
дискоидные высыпания	20–25
«бабочка»	50–60
энантема, язвенный стоматит, хейлит	7–40
алопеция	24–70
сыпь	50–75
Поражение опорно-двигательного аппарата:	
артриты/артралгии	95
миалгии	16–23
асептические некрозы	10
фибромиалгический синдром	20–30
Поражение легких:	
плеврит	40–60
легочная гипертензия	5–14
ТЭЛА	5–12
пневмонит	1–4
Поражение сердечно-сосудистой системы:	
перикардит	50–80
поражение клапанного аппарата	13–90
миокардит	10–30
АГ	10–50
Поражение ЖКТ:	
асцит, панкреатит, васкулит	1–10
мезентериальных сосудов	
пептические язвы	4–12
патология печени	10–25
Поражение почек:	
быстро прогрессирующий волчаночный нефрит	45–90
нефрит с нефротическим синдромом	10–12
терминальная стадия почечной недостаточности	30–40
	10–15
Поражение ЦНС:	
мигрень	65–95
эпилептические припадки	40–55
хорея, миелит, церебральная атакия	20–40
невропатии	1–4
нервно-психические и поведенческие нарушения	2–21
	20–80
Лабораторные нарушения:	
аутоиммунная гемолитическая анемия	10–20
тромбоцитопения	7–18
лейкопения	50–70
лимфопения	60–80
антиядерные антитела	95–100
анти-ds-ДНК	60–70
анти-Sm-антитела	30
аФЛ	15–80
повышение СОЭ	40–80

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

менить выраженность традиционных факторов риска, коррекция последних и дальнейший план наблюдения за пациентами с СКВ должны определяться индивидуально, с учетом исходного риска развития сердечно-сосудистых ослож-

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

Таблица 2. Рекомендации по мониторингованию пациентов с СКВ, уровень и степень их доказательности, соотношение стоимость/риск лечения

Рекомендации	Уровень доказательности и сила рекомендаций	Уровень согласия экспертов	Соотношение стоимость/риск лечения
<p>1. Оценка состояния пациентов Дополнительно к стандартным требованиям по мониторингу пациентов в общей клинической практике у больных СКВ необходимо оценивать: активность СКВ с помощью утвержденных индексов – при каждом визите к врачу; индекс повреждения (SLICC (ACR)/DI) – ежегодно; качество жизни, исходя из анамнеза и/или с использованием ВАШ от 0 до 10 баллов – при каждом визите к врачу; наличие сопутствующей патологии; безопасность принимаемых препаратов</p>	5, D	97,6	Низкая/очень низкий
<p>2. Факторы риска развития ССЗ При первом визите к врачу, а затем как минимум ежегодно следует оценивать: факт курения, наличие сосудистых осложнений (церебральные/сердечно-сосудистые), физическую активность, прием контрацептивов, гормональных препаратов, семейный анамнез по ССЗ; содержание холестерина и глюкозы в крови; АД, индекс массы тела и/или окружность талии; <i>Некоторые пациенты нуждаются в более частом обследовании, например пациенты, принимающие ГК</i></p>	1b, B	98,1	Низкая/очень низкий
<p>3. Другие сопутствующие состояния ОП. У всех пациентов с СКВ необходимо: контролировать адекватный прием кальция и витамина D, регулярность физических упражнений и умеренность курения; выявлять ОП (с помощью денситометрии) в соответствии с нормами для женщин в постменопаузе, для пациентов, принимающих ГК или другие препараты, снижающие МПКТ</p> <p>Онкологические заболевания. Онкопоиск проводится в соответствии с рекомендациями для общей популяции, включая ПАП-мазок</p>	2b, C	93,8	Умеренная/очень низкий
	2b, C	92,3	Умеренная/низкий
<p>4. Риск развития инфекционных осложнений Скрининг. Пациенты с СКВ должны быть обследованы на: ВИЧ с учетом индивидуальных факторов риска; HCV, HBV с учетом индивидуальных факторов риска, особенно перед назначением иммуносупрессивных препаратов, включая высокие дозы ГК; туберкулез, особенно перед назначением иммуносупрессивных препаратов, включая высокие дозы ГК; ЦМВ у отдельных пациентов в процессе лечения</p> <p>Вакцинация. Пациенты с СКВ имеют высокий риск развития инфекционных осложнений, поэтому необходима их профилактика. Назначение инактивированных вакцин (особенно против гриппа и пневмококковой инфекции) показано пациентам с СКВ, получающим иммуносупрессанты. Предпочтительно их назначение в неактивный период СКВ. При назначении других вакцин рекомендован индивидуальный подход с соотношением риска и пользы лечения.</p> <p>Мониторинг. При всех визитах к врачу следует продолжать оценку риска развития инфекционных осложнений с учетом результатов анализов: выраженная нейтропения (<500 клеток/мм³); выраженная лимфопения (<500 клеток/мм³); низкий уровень IgG (<500мг/дл)</p>	2b, C	98,8	Умеренная/очень низкий
	5, D	93,5	Умеренная/умеренный
	1b, B	88,8	Умеренная/очень низкий
<p>5. Частота осмотров При отсутствии активности СКВ, существенных необратимых изменений органов и сопутствующей патологии рекомендовано осматривать пациентов каждые 6–12 мес, при этом особое внимание должно быть уделено вопросам профилактики</p>	5, D	93,8	Умеренная/низкий
<p>6. Лабораторная оценка При первом визите к врачу целесообразно исследовать АНФ, анти-ds-ДНК, анти-Ro, анти-La, анти-RNP, анти-Sm, аФЛ,</p>	2b, C	92,3	Умеренная/очень низкий

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	Уровень доказательности и сила рекомендаций	Уровень согласия экспертов	Соотношение стоимость/риск лечения
<p>С3-, С4-компоненты комплемента</p> <p>При негативных результатах лабораторных исследований в анамнезе повторно оценивают:</p> <p>аФЛ – при планировании беременности, перед операцией или трансплантацией органов, перед назначением эстроген-содержащих препаратов, при появлении новых неврологических проявлений или сосудистых осложнений;</p> <p>анти-Ro- и анти-La-антитела – при планировании беременности;</p> <p>анти-ds-ДНК и С3-, С4-компоненты комплемента – для подтверждения активности/ремиссии СКВ</p> <p>У пациентов в неактивный период СКВ раз в 6–12 мес исследуют:</p> <p>клинический анализ крови;</p> <p>уровень СРБ;</p> <p>уровень сывороточного альбумина;</p> <p>уровень сывороточного креатинина (или скорость КФ);</p> <p>общий анализ мочи и соотношение белок/креатинин мочи</p> <p><i>Проводят контроль определенных показателей в зависимости от принимаемого препарата</i></p>	5, D	89,5	Умеренная/очень низкий
<p>7. Кожно-слизистые проявления</p> <p>Должны быть классифицированы как:</p> <p>СКВ-специфические;</p> <p>СКВ-неспецифические;</p> <p>СКВ-подобные;</p> <p>связанные с приемом лекарств</p> <p>Кожные проявления должны быть отнесены либо к проявлениям активности, либо к необратимым повреждениям при СКВ с помощью валидированного индекса (например, CLASI)</p>	5, D	94,6	Умеренная/низкий
<p>8. Почки</p> <p>У пациентов с персистирующим мочевым синдромом или повышением уровня сывороточного креатинина необходимо определять соотношение белок/креатинин мочи или суточную протеинурию, проводить микроскопию мочевого осадка и УЗИ почек для решения вопроса о биопсии почки</p> <p>У пациентов с нефритом нужно проводить определение соотношения белок/креатинин мочи или суточной протеинурии и иммунологических тестов (С3, С4 и анти-ds-ДНК), микроскопию мочевого осадка и измерение АД как минимум раз в 3 мес в течение первых 2–3 лет болезни</p> <p>Пациентов с ХПН (скорость КФ <60 мл или стойкая протеинурия >0,5 г/сут) необходимо обследовать в соответствии с общими рекомендациями, разработанными для больных с ХПН</p>	1b, B	94,2	Высокая/умеренный
<p>9. Нейропсихические проявления</p> <p>Больных СКВ нужно обследовать для выявления нейропсихических симптомов: судорог, парестезий, нарушений чувствительности, слабости, головной боли, эписиндрома, депрессии и т. п. Когнитивные нарушения могут быть выявлены при оценке внимания, концентрации, речи, памяти (при расспросе пациента о затруднениях при планировании и выполнении обычной работы, в том числе домашней, нарушений памяти). При подозрении на когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства пациент должен быть осмотрен психиатром</p>	2b, D	87,7	Умеренная/очень низкий
<p>10. Оценка состояния глаз</p> <p>В соответствии со стандартными рекомендациями необходимо консультировать у окулиста всех пациентов, которым планируется назначение ГК или АМП.</p> <p>Повторные консультации необходимы:</p> <p>пациентам, получающим ГК (учитывая риск развития катаракты и глаукомы);</p> <p>пациентам, получающим АМП, с низким риском развития ретинопатии – ежегодно после 5 первых лет наблюдения, с высоким риском развития ретинопатии – ежегодно на протяжении всего наблюдения</p>	2b, D	95,8	Умеренная/низкий

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, HCV – вирус гепатита С, HBV – вирус гепатита В, АНФ – антинуклеарный фактор, ХПН – хроническая почечная недостаточность, КФ – клубочковая фильтрация.

нений. Ревматологи обязательно должны контролировать у пациентов показатели липидного спектра крови (концентрацию холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности), уровень АД, глюкозы, индекса массы тела и/или окружности талии.

3. Другие сопутствующие заболевания

Распространенность ОП у пациентов с СКВ варьирует от 4 до 24% (в премепопаузальном периоде – от 10 до 20%). Переломы позвонков встречаются у 7,6–37% больных СКВ. К дополнительным факторам риска развития ОП относят лечение глюкокортикоидами (ГК) и другими препаратами, влияющими на МПКТ, а также снижение концентрации витамина D, обусловленное этнической принадлежностью пациента или рекомендациями, связанными с ограничением пребывания на солнце [23, 24].

Частота спонтанных переломов у больных СКВ в 5 раз выше, чем в популяции. По нашему мнению, наряду с традиционными факторами риска развития ОП способствуют системное воспаление, нарушения липидного и гормонального обмена, вторичный гиперпаратиреоз, гипергомоцистемия, ограничение подвижности. Учет этих факторов риска имеет огромное значение для выбора адекватной терапии СКВ у конкретного пациента.

У больных СКВ часто диагностируют онкологические заболевания (рак шейки матки, молочной железы, легкого, онкогематологическая патология) [25–27]. При цитологическом исследовании цервика-вагинального мазка у 16% пациенток выявляют патологические изменения, которые связаны прежде всего с применением циклофосфамида [26]. В то же время в исследовании S.R. Bernatsky и соавт. [27] частота онкологической патологии у больных СКВ оказалась ниже, чем в общей популяции. Для выявления онкологического заболевания у пациентов с СКВ необходимо следовать рекомендациям, разработанным для общей популяции: проведение маммографии, исследование мазка по Папаниколау (ПАП-мазок) из цервикального канала, тест на скрытую кровь в кале. В то же время, учитывая клиническую характеристику аутоиммунного заболевания, необходимо создание СКВ-специфичных рекомендаций.

4. Риск развития инфекционных осложнений

В данной рекомендации обсуждаются вопросы, связанные со скринингом, профилактикой и мониторингом инфекционных осложнений.

ВИЧ, инфицированность вирусами гепатита В и С у пациентов с СКВ не повышена [28]. В то же время при использовании иммуносупрессивной терапии, особенно ГК, риск реактивации инфекции очень высок. Пациентам, имеющим факторы риска инфицирования, перед назначением иммуносупрессантов необходимо обследование на ВИЧ и вирусы гепатита В и С.

Частота туберкулеза при СКВ выше, чем ожидалось. В странах, эндемичных по туберкулезу, она варьирует от 2,5 до 13,8%, а в странах с низкой встречаемостью туберкулеза – от 0 до 1,4% [29]. В неэндемичных районах пациентам с СКВ рутинное тестирование на туберкулез выполнять не рекомендуется. Однако в соответствии с рекомендациями Центра по контролю над заболеваниями (Center of Disease Control – CDC) [30] необходимо проводить тест на туберкулез при назначении ГК и других иммуносупрессивных препаратов.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция может иметь сходные с активной СКВ проявления и часто (18–44%) встречается у пациентов, получающих большие дозы ГК и

пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом. В связи с этим тестирование на ЦМВ-инфекцию целесообразно у всех пациентов с активной СКВ, которым назначаются высокие дозы ГК [31, 32].

Значение рассматриваемых вопросов обусловлено высокой частотой коморбидной инфекции (26–67%), которая остается главной причиной летальных исходов у пациентов с СКВ в первые 5 лет после начала основного заболевания. При более длительном течении СКВ смертность от инфекций стоит на втором месте (17–50%), уступая лишь активности болезни [33].

В связи с этим в последнее время большое внимание уделяют созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин [34–36]. Известно, что вакцинация может способствовать развитию аутоиммунных реакций и поэтому небезопасна у больных СКВ. В то же время в некоторых исследованиях показано, что вакцинация против гриппа не приводит к обострению СКВ, у большинства пациентов наблюдается образование защитных антител. Применение вакцины против пневмококковой инфекции не приводит к негативным последствиям, хотя отмечено, что продукция антипневмококковых антител у больных СКВ снижена. Вакцинация против гепатита В у больных неактивной СКВ вызывала выработку защитных антител, при этом обострения СКВ не наблюдалось. Введение противостолбнячной вакцины также не приводило к обострению СКВ, при этом у 90% больных отмечен высокий уровень защитных антител.

Пациентам с СКВ, получающим иммуносупрессивные препараты и/или ГК в дозе >20 мг/сут, назначение живых инактивированных вакцин противопоказано. Это положение основано на результатах ряда исследований, которые включали малое количество пациентов, поэтому вопросы, связанные с проведением вакцинации у больных СКВ, требуют дальнейшего изучения.

Особое внимание следует обратить на гематологические нарушения у больных СКВ (лимфопению и низкий уровень IgG), которые отражают не только активность болезни, но и инфекционные осложнения.

Показано, что лимфопения $\leq 1 \cdot 10^9/\text{л}$ и низкий уровень IgG3 (≤ 60 мкг/мл) или IgG4 (≤ 20 мкг/мл) ассоциируются с повышенным риском инфекции [37, 38]. Суммарное содержание IgG и его субклассов следует обязательно определять у всех пациентов с СКВ при первичном осмотре и последующем наблюдении, особенно у больных, получающих иммуносупрессивные препараты.

5. Частота осмотров

В литературе нет четких указаний на оптимальную частоту клинической и лабораторной оценки у пациентов с СКВ. Эксперты EULAR предлагают проводить обследование пациентов с неактивной СКВ, при отсутствии необратимых органических повреждений и сопутствующей патологии, раз в 6–12 мес.

При наблюдении пациентов с неактивной СКВ особое внимание необходимо уделять вопросам профилактики: уменьшению времени пребывания на солнце, адекватному приему витамина D и препаратов кальция, контролю за массой тела, отказу от курения, физическим упражнениям и другим мерам, способствующим снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний; качеству жизни, проблемам профессиональной занятости и планированию беременности. При уменьшении дозы иммуносупрессивных

препаратов пациенты должны находиться под наблюдением, так как возможно обострение СКВ. Особенно это касается больных с поражением почек, у которых первоначально обострение нефрита может протекать без клинических симптомов.

6. Оценка лабораторных параметров

Увеличение титра антител к двуспиральной ДНК (ds-ДНК), которое коррелирует с активностью СКВ, развитием волчаночного нефрита, выявляют у 20–60% больных. При мониторинговании активности СКВ необходимо определение этого иммунологического показателя. Однако существуют данные, согласно которым наличие антител к ds-ДНК (анти-ds-ДНК) не является поводом для назначения иммуносупрессивной терапии пациентам без клинических проявлений СКВ [39–41]. В ряде работ продемонстрирована ассоциация между анти-ds-ДНК и степенью необратимых повреждений органов.

Антитела к Ro (анти-Ro), La (анти-La) и рибонуклеопротеину (анти-RNP) имеют прогностическое значение при СКВ. Анти-Ro (SSA)- и анти-La (SSB)-антитела, ассоциирующиеся с синдромом Шегрена, приводят к развитию неонатальной волчанки [41].

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) коррелируют с активностью СКВ, тромбозами, необратимым повреждением внутренних органов и осложнениями беременности при СКВ [42–44]. Предполагают, что существенная роль при раннем отторжении трансплантата у пациентов с СКВ и пересаженной почкой принадлежит аФЛ [45].

Снижение общей гемолитической активности комплемента (СН50) и его отдельных компонентов (С3 и С4) наблюдается у больных волчаночным нефритом, иногда ассоциируется с высокой активностью СКВ, но может быть обусловлено их генетически детерминированным дефицитом. В то же время данные о том, что уменьшение активности комплемента является предиктором обострения заболевания, отсутствуют [46].

Тяжелая анемия сопровождается вовлечением в патологический процесс ряда органов, прогрессированием заболевания и ухудшением прогноза. Тяжелая тромбоцитопения чаще связана с поражением почек, хронической почечной недостаточностью и плохим прогнозом. Выраженная лейкопения и лимфопения предрасполагают к присоединению инфекции [37–41].

Уровень сывороточного альбумина, креатинина, соотношение белка и креатинина в моче позволяют судить о степени вовлечения почек при СКВ [41, 47–49].

Значение С-реактивного белка (СРБ) при СКВ остается противоречивым. Многие авторы отмечают, что уровень СРБ у пациентов с СКВ повышается редко, а в случае значительного его увеличения (>50 мг/л) необходимо исключить инфекцию [50]. Данная рекомендация имеет особый клинический смысл. Необходимо мониторирование лабораторных и иммунологических показателей с целью подтверждения активности или ремиссии болезни, при планировании беременности, оценке поражения почек, а также вероятности

Таблица 3. *Нейропсихические синдромы при СКВ [57]*

Синдромы, связанные с поражением ЦНС

Асептический менингит
Цереброваскулярная болезнь
Демиелинизирующий синдром
Головная боль (включая мигрень и доброкачественную внутричерепную гипертензию)
Двигательные расстройства (хорея)
Миелопатия
Судорожный синдром
Острое помрачение сознания (делирий)
Тревожные расстройства
Когнитивные нарушения
Расстройства настроения (депрессия)
Психоз

Синдромы, связанные с вовлечением периферической нервной системы

Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (синдром Гийена–Барре)
Автономное расстройство (невропатия)
Мононевропатия, одиночная/множественная
Миастения (*Myasthenia gravis*)
Невропатия черепных нервов
Плексопатия
Полиневропатия

развития сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Например, умеренное увеличение концентрации СРБ (<10 мг/л) ассоциируется с атеросклерозом и его осложнениями, а лейко-/лимфопения, значительное увеличение уровня СРБ – с развитием инфекционных осложнений.

7. Кожно-слизистые проявления

Поражение кожи при СКВ – один из наиболее важных диагностических признаков, который встречается у 55–90% больных. Выделяют СКВ-специфичные (острые, подострые, хронические и интермиттирующие) и СКВ-неспецифичные кожные проявления [51, 52]. Для оценки кожных изменений при СКВ и их динамики рекомендовано использование индекса Cutaneous Lupus Disease Area and Severity (CLASI), позволяющего качественно и количественно описать поражение кожных покровов [52].

Трактовка кожных поражений при СКВ крайне сложна. В некоторых случаях для уточнения диагноза и генеза поражения кожных покровов необходимы консультация дерматолога и гистологическое обследование (биопсия кожи). Если в течение некоторого времени высыпания на коже имеют разнообразный характер или используемая терапия неэффективна, то возможно проведение повторной биопсии кожи.

8. Почки

Увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, мочевого осадок, протеинурия и повышение АД являются предикторами поражения почек и обострения СКВ [49, 53–55]. В 45% случаев частота обострения волчаночного нефрита составляет 0,1–0,2 на 1 пациента в год. Риск двукратного повышения уровня сывороточного креатинина варьирует от 7,4 до 8,5% к 5-му году болезни и от 14,3 до 18,2% – к 10-му году. Показано, что возраст, этническая принадлежность, уровень сывороточного креатинина, С3-компонента комплемента, АД, данные биопсии почек (индекс активности и хронизации) ассоциируются с 5-летней выживаемостью пациентов с волчаночным нефритом [41–48].

С рекомендациями по мониторингу пациентов с хроническим поражением почек эксперты EULAR рекомендуют ознакомиться на сайте: <http://www.kidney.org>.

Поскольку обострение нефрита может протекать без клинических симптомов, по нашему мнению, для оценки степени поражения и функциональной способности почек, эффективности терапии в течение первых 2–3 лет болезни каждые 6 мес необходимо проводить микроскопию мочевого осадка, определять суточную протеинурию, фильтрационную и концентрационную способность почек.

9. Нейропсихические проявления

Нейропсихические проявления встречаются у 35–95% больных СКВ. 50–60% всех нейропсихических проявлений СКВ выявляются в дебюте или в течение первого года болезни [56]. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (АКР) 1999 г. выделяют 19 центральных и периферических синдромов, связанных с поражением нервной системы при СКВ (табл. 3) [57]. Наиболее частыми синдромами являются головная боль, расстройства настроения (тревожно-депрессивные), судорожный синдром, когнитивные нарушения и цереброваскулярная болезнь [58, 59]. Факторами риска развития нейропсихических синдромов при СКВ являются: 1) общая высокая активность СКВ или выраженное повреждение систем и органов (это особенно актуально для судорожного синдрома и выраженных когнитивных нарушений), 2) наличие нейропсихических синдромов в анамнезе и 3) аФЛ (умеренно- или высокопозитивные антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеинам IgG/IgM, волчаночный антикоагулянт). Особое значение аФЛ имеют при цереброваскулярной болезни, судорожном синдроме, умеренных и выраженных когнитивных нарушениях, миелопатии и двигательных нарушениях (хорее) [60].

Оценка нейропсихических симптомов трудна, и специфических методик, отличных от тех, что используются неврологами и психиатрами у пациентов без СКВ, не предложено. Целесообразно также иметь в виду возможные вторичные причины этих нарушений при СКВ – инфекционные, метаболические, эндокринные, а также нежелательные явления, связанные с приемом ряда препаратов.

Учитывая частые (до 85%) психические нарушения, в частности тревожно-депрессивные (80%) и когнитивные (в 40–75% случаев – легкие и умеренные, в 3–5% – выраженные), делирий и психоз (в 1–7% случаев), все пациенты с СКВ должны быть обследованы с помощью специальных опросников и при подозрении на психическую патологию обязательно осмотрены психиатром. При оценке когнитивных нарушений используются нейропсихологические методики, позволяющие оценить память, внимание, способность концентрироваться, логическое мышление [60].

На наш взгляд, особое внимание следует уделять выявлению стрессовых факторов, часто предшествующих развитию и/или обострению СКВ, психологических особенностей личности и проведению индивидуальных психологических тренингов, позволяющих повысить адаптацию пациентов к стрессовым факторам и болезни.

Терапия нейропсихических проявлений должна быть направлена на подавление общей воспалительной активности СКВ с помощью ГК, цитотоксиков и генно-инженер-

ных биологических препаратов, а протромботических состояний (в том числе при наличии аФЛ) и тромботических осложнений – с помощью антикоагулянтов, антиагрегантов и антитромбоцитарных препаратов. Кроме того, при наличии показаний и под наблюдением неврологов и психиатров возможно назначение антиконвульсантов, антидепрессантов, нейролептиков и антипсихотических препаратов.

10. Поражение глаз

Среди пациентов с СКВ, принимающих аминохинолиновые препараты (АМП), частота ретинопатии низкая – 0,5% [48, 49]. Факторы риска ее развития – возраст старше 60 лет, наличие дегенерации желтого пятна, дистрофии сетчатки, ожирение, поражение печени, почечная недостаточность, длительность терапии >5 лет, ежедневная доза гидроксихлорохина >6,5 мг/кг или хлорохина >3 мг/кг [48, 49].

Больные СКВ с высоким риском развития ретинопатии при назначении аминохинолиновых препаратов нуждаются в ежегодном осмотре окулиста [50].

В случае выявления у пациентов с СКВ, принимающих АМП, изменений, характерных для премакулопатии и макулопатии, АМП следует временно отменить. Обычно все изменения сетчатки, связанные с приемом АМП, носят обратимый характер. Иногда пациенты, недавно начавшие прием АМП, жалуются на трудности фокусирования при взгляде на предмет. Это связано с влиянием АМП на глазные мышцы, не носит прогрессирующего характера и не угрожает зрению. Как правило, данный эффект регрессирует с течением времени. Отложение АМП на роговице возникает на фоне приема высоких доз АМП, не является предиктором ретинопатии и поводом для отмены препарата [61].

Назначение ГК увеличивает риск развития катаракты и глаукомы. По данным литературы, глаукома выявляется у 19% пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих >7,5 мг/сут преднизолона, в отличие от 3% пациентов, получающих преднизолон в дозе <7,5 мг/сут [62].

Обсуждение

Рекомендации, разработанные экспертами EULAR, были усовершенствованы с учетом постоянно обновляющихся данных литературы и могут быть использованы для мониторинга больных СКВ в реальной клинической практике. В то же время многие вопросы, касающиеся ведения больных СКВ, не представлены и остались нерешенными в связи с тем, что уровень их доказательности был спорным. Некоторые из этих вопросов очень важны, например мониторинг больных СКВ в зависимости от сопутствующих заболеваний с определением уровня липидов, измерением АД как минимум раз в год, обследованием на онкологическую патологию, проведением денситометрии; другие могут быть менее значимыми, например ежегодное определение уровня сахара в крови у пациентов, не получающих ГК.

Данная публикация поставила задачи, которые требуют дальнейшего изучения и решения: поиск новых биомаркеров, позволяющих мониторировать активность СКВ, создание руководства по скринингу сопутствующей патологии и биопсии почек.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;429–81.
2. Abu-Shakra M., Urowitz M.B.,

Gladman D.D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. *J Rheumatol* 1995;22:1265–70.

3. Yazdany J., Panopalis P., Gillis J.Z. et al. A quality indicator set for systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2009;61(3):370–7.

4. Demas K.L., Costenbader K.H. Disparities in lupus care and outcomes. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(2):102–9.
5. Centre for Evidence-Based Medicine. EBM Tools. Finding the Evidence. Levels of Evidence. University of Oxford, 2001. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (accessed 15 February 2009).
6. Dougados M., Betteridge N., Burmester G.R. et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1172–6.
7. Strand V., Gladman D., Isenberg D. et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(2):490–7.
8. Ramsey-Goldman R., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus measures. *Arthr Care Res* 2003;49(5 Suppl.):225–33.
9. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthr Rheum* 1992;35:630–40.
10. Petri M., Kim M.Y., Kalunian K.C. et al. For the OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550–8.
11. Hay E.M., Bacon P.A., Gordon C. et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993;86:447–58.
12. Vitali C., Bencivelli W., Isenberg D.A. et al. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:541–7.
13. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989;156.
14. Ruperto N., Hanrahan L.M., Alarcon G.S. et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 2010;0:1–10.
15. Gladman D.D., Urowitz M.B., Goldsmith C. et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997;40:809–13.
16. Calvo-Alen J., Toloza S.M., Fernandez M. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthr Rheum* 2005;52(7):2060–8.
17. Asanuma Y., Oeser A., Shintani A.K. et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2407–15.
18. Bruce I.N., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthr Rheum* 2003;48(11):3159–67.
19. Esdaile J.M., Abrahamowicz M., Grodzicky T. et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2001;44(10):2331–7.
20. Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K. et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1999;42(1):51–60.
21. Wajed J., Ahmad Y., Durrington P.N. et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatol (Oxford)* 2004;43:7–12.
22. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium medicum* 2010;2(12):112–7.
23. Almedhed K., Forsblad d'Elia H., Kvist G. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients – extended report. *Rheumatol (Oxford)* 2007;46(7):1185–90.
24. Bultink I.E., Lems W.F., Kostense P.J. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2005;52(7):2044–50.
25. Bernatsky S., Boivin J.F., Joseph L. et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2005;52(5):1481–90.
26. Ognenovski V.M., Marder W., Somers E.C. et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004;31(9):1763–7.
27. Bernatsky S.R., Cooper G.S., Mill C. et al. Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33(1):45–9.
28. Erdozain J.G., Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V. et al. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2006;15(4):232–5.
29. Abu-Shakra M., El-Sana S., Margalith M. et al. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. *Lupus* 1997;6(6):543–4.
30. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001642.htm>
31. Yoda Y., Hanaoka R., Ide H. et al. Clinical evaluation of patients with inflammatory connective tissue diseases complicated by cytomegalovirus antigenemia. *Mod Rheumatol* 2006;16(3):137–42.
32. Ramos-Casals M., Cuadrado M.J., Alba P. et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(6):311–8.
33. Белов Б.С., Балабанова П.М. Вакцинации при ревматических заболеваниях. *Науч-практич ревматол* 2010;4:12–3.
34. Conti F., Rezaei S., Valesini G. Vaccination and rheumatic disease: is there still a dilemma? *Curr Rheumatol Rev* 2007;3:79–91.
35. Battafarano D.F., Battafarano N.J., Larsen L. et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthr Rheum* 1998;41(10):1828–34.
36. Klippel J.H., Karsh J., Stahl N.I. et al. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1979;22(12):1321–5.
37. Ng W.L., Chu C.M., Wu A.K. et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 2006;99(1):37–47.

38. Tokano Y., Yagita H., Iida N. et al. Relation between the level of IgG subclasses and infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87(1):55–8.
39. Hoffman I.E., Peene I., Meheus L. et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1155–8.
40. Kavanaugh A.F., Solomon D.H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthr Rheum* 2002;47:546–55.
41. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205.
42. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
43. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Martinez-Berriotxo A. et al. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:900–5.
44. Moroni G., Ventura D., Riva P. et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:28–36.
45. Stone J.H., Amend W.J., Criswell L.A. Outcome of renal transplantation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthr Rheum* 1997;27:17–26.
46. Ho A., Barr S.G., Magder L.S. et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2001;44:2350–7.
47. Gordon C., Jayne D., Pusey C. et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18:257–63.
48. Mok C.C., Ho C.T., Chan K.W. et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthr Rheum* 2002;46:1003–13.
49. Mok C.C., Ying K.Y., Tang S. et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthr Rheum* 2004;50:2559–68.
50. Williams R.C. Jr., Harmon M.E., Burlingame R. et al. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:454–61.
51. Rothfield N., Sontheimer R.D., Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol* 2006;24:348–62.
52. Krathen M.S., Dunham J., Gaines E. et al. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. *Arthr Rheum* 2008;59:338–44.
53. Ciruelo E., de la Cruz J., Lopez I. et al. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthr Rheum* 1996;39:2028–34.
54. Illei G.G., Takada K., Parkin D. et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthr Rheum* 2002;46:995–1002.
55. Moroni G., Quaglini S., Maccario M. et al. «Nephritic flares» are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996;50:2047–53.
56. Hanly J.G. The neuropsychiatric SLE SLICC inception cohort study. *Lupus* 2008;17:1059–63.
57. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthr Rheum* 1999;42(4):599–608.
58. Denburg S.D., Stewart K.E., Hart L.E. et al. How «soft» are soft neurological signs? The relationship of subjective neuropsychiatric complaints to cognitive function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1006–10.
59. Hanly J.G., Urowitz M.B., Sanchez-Guerrero J. et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthr Rheum* 2007;56(1):265–73.
60. Bertsias G.K., Ioannidis J.P.A., Aringer M. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074–82.
61. Лисицына Т.А., Кошелева Н.М. Антималарийные препараты в терапии системной красной волчанки: прошлое, настоящее, будущее. *Совр ревматол* 2010;2:80–7.
62. Da Silva J.A., Jacobs J.W., Kirwan J.R. et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285–93.