

Необратимые органые повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC

Соловьева Е.С., Асеева Е.А., Лисицына Т.А., Попкова Т.В., Соловьев С.К., Насонов Е.Л.
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье представлен обзор литературы, демонстрирующий важность использования индекса повреждения (ИП) для комплексной оценки степени необратимых органых изменений у больных системной красной волчанкой (СКВ). Обоснованы необходимость и предпосылки создания этого надежного инструмента, разработанного в 1996 г. группой SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics). Подчеркивается, что появление ИП связано с ростом выживаемости больных СКВ в последние десятилетия и нарастанием у них необратимых органых повреждений, являющихся следствием как активности заболевания, так и проводимой терапии. Особое внимание уделяется объяснению возможности использования ИП не только для оценки степени необратимых органых повреждений у конкретного пациента, но и для выбора более адекватной терапии. Указывается, что по рекомендациям FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) и EULAR ИП включен в комплексную оценку проводимой терапии у пациентов с СКВ наряду с индексами активности (SLEDAI, BILAG).

Ключевые слова: индекс повреждения; системная красная волчанка; длительность болезни; воспалительная активность; необратимые органые изменения; терапия; исход; индивидуальный подход; качество жизни.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Соловьева ЕС, Асеева ЕА, Лисицына ТА, Попкова ТВ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Необратимые органые повреждения у больных СКВ. Индекс повреждения SLICC. Современная ревматология. 2016;(10)1:56–62.

Irreversible organ damages in patients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index

Solovyeva E.S., Aseeva E.A., Lisitsyna T.A., Popkova T.V., Solovyev S.K., Nasonov E.L.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552*

The paper presents a literature review demonstrating the importance of using the damage index (DI) for the comprehensive evaluation of the degree of irreversible organ changes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The need and prerequisites for creating this reliable tool developed by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Group in 1996 have been substantiated. The emergence of DI is emphasized to be associated with higher survivals in patients with SLE in the past decades and with an increase of their irreversible organ damages that were a consequence of both disease activity and performed therapy. Particular attention is given to the explanation for a possibility of using DI not only to estimate the degree of irreversible organ damages in a specific patient, but also to choose more adequate therapy. According to the guidelines of the US Food and Drug Administration (FDA) and the European League Against Rheumatism (EULAR), DI along with activity indices (SLEDAI, BILAG) is indicated to be included in the comprehensive assessment of performed therapy in patients with SLE.

Keywords: damage index; systemic lupus erythematosus; disease duration; inflammatory activity; irreversible organ changes; therapy; outcome; individual approach; quality of life.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Solovyeva ES, Aseeva EA, Lisitsyna TA, Popkova TV, Solovyev SK, Nasonov EL. Irreversible organ damages in patients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):56–62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-56-62>

Системная красная волчанка (СКВ) — мультисистемное аутоиммунное заболевание с различными клиническими проявлениями, длительным течением и непредсказуемым исходом. За последние десятилетия 10-летняя выживаемость больных СКВ превысила 90%, в связи с чем одной из наиболее актуальных задач лечения и мониторинга этих пациентов становится предотвращение необратимых повреждений органов и улучшение качества жизни. Количество различных повреждений, как правило, ассоциируется с длительностью и высокой активностью болезни, а также лекарственной терапией. Особенно важным является соблюдение баланса меж-

ду полноценным подавлением активности СКВ, особенно в тяжелых случаях, и минимизацией токсичности применяемых препаратов. В то же время нельзя забывать, что у некоторых пациентов ни один из этих факторов не приводит к развитию повреждения, что подчеркивает важность проблемы и необходимость индивидуального контроля у пациентов с СКВ. В стандарты для проведения клинических исследований включены три основных параметра оценки СКВ: активность болезни, повреждение органов и качество жизни, связанное со здоровьем [1]. Необходимость в надежном инструменте для оценки кумулятивных повреждений органов при-

вела к созданию в 1996 г. индекса повреждения (ИП): SLICC/ACR Damage Index – SLICC/ACR DI – SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index), что позволило стандартизовать показатели повреждения, облегчить проведение исследований и улучшить их качество [2–4].

ИП содержит пункты, отражающие долгосрочное необратимое повреждение, которое появилось у пациента после установления диагноза СКВ. Выявленное повреждение должно наблюдаться не менее 6 мес, за исключением инфаркта и инсульта, которые фиксируются одномоментно [4]. Повреждения, входящие в ИП должны быть зафиксированы после установления диагноза СКВ, однако не требуется их прямой ассоциации с болезнью. Например, у пациента с диагнозом СКВ, который пострадал в ДТП (перелом, ампутация) или которому выполнена замена сердечного клапана вследствие эндокардита, эти пункты должны быть зафиксированы, хотя они не связаны с СКВ. Высокий уровень ИП имеет четкую взаимосвязь с высоким риском развития летального исхода, что делает особенно важным выявление и профилактику факторов, способствующих возникновению повреждений, и, возможно, позволит снизить летальность больных СКВ [5–8]. ИП включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный балл – 47 баллов (см. таблицу). Целесообразно разделить ИП по степени накопленного ущерба на четыре уровня: отсутствие повреждений – 0 баллов; низкий ИП – 1 балл; средний ИП – от 2 до 4 баллов; высокий ИП – >4 баллов. Такое разделение было проведено в ходе исследования ИП, выполненного в 2003 г. в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» у 154 больных СКВ, наблюдавшихся с 1982 по 2001 г. [9].

Факторы, влияющие на развитие необратимых повреждений органов у больных СКВ

1. Длительность болезни

В многочисленных исследованиях анализируется связь между длительностью СКВ и нарастанием частоты органных повреждений. В большинстве случаев наблюдается прогрессивное, линейное нарастание балла ИП по мере увеличения длительности болезни [9–19]. Хотя в некоторых исследованиях можно обнаружить противоречащие этому данные. Так, D.D. Gladman и соавт. [10] сообщают о линейном нарастании счета ИП в течение 15 лет, в то же время A. Becker-Merok и H.C. Nossent [17] показали, что начальное линейное нарастание индекса через 10 лет переходит в плато. В одном из последних исследований сообщается о 50% увеличении ИП у детей за счет развития психоза и когнитивных нарушений в течение 11 мес [17]. Анализ частоты нарастания органных повреждений в течение длительного наблюдения позволил S.A. Chambers и соавт. [14] установить, что наибольшая выраженность ИП появляется в первые годы болезни, в последующем из года в год возникают новые повреждения и к 25-му году наблюдения их выявление достигает 100%. Таким образом, нарастание повреждения выявляется как стойко линейная модель на протяжении ряда лет с потенциально платообразным эффектом в более поздние сроки. При достижении плато с высоким счетом ИП увеличивается риск развития летального исхода [17, 19, 20].

2. Демографические факторы

В ряде исследований мужской пол ассоциирован с более высоким баллом ИП. Так, R.M. Andrade и соавт. [21] при изучении пациентов мужского и женского пола со средней продолжительностью СКВ, равной $58,9 \pm 44,2$ (M $\pm$ SD) и $63,7 \pm 42,6$ мес соответственно, установили, что более раннее развитие повреждения ассоциировано с мужским полом, возрастом, этнической принадлежностью, употреблением алкоголя, активностью и аномальным поведением, связанным с болезнью. В другом исследовании при изучении мужчин и женщин, больных СКВ, одного возраста, имевших сходные давность, течение заболевания и длительность наблюдения, установлено, что сумма баллов ИП у мужчин была достоверно выше, чем у женщин [22].

3. Возраст начала СКВ

Развитие СКВ в различных возрастных группах может оказывать существенное влияние на частоту органных повреждений. P. Maddison и соавт. [23] при сравнении двух групп пациентов, у которых СКВ развилась до 40 лет и после 54 лет, обнаружили, что более выраженный ИП был характерен для лиц, заболевших в более позднем возрасте. Однако степень аккумуляции повреждения не различалась в этих возрастных группах. Результаты большинства работ, посвященных изучению влияния различных факторов на накопление баллов ИП, свидетельствуют о преобладании повреждения органов при более позднем начале СКВ. Так, S. Appenzeller и соавт. [24], сравнивая пациентов с поздним (после 49 лет) и ранним началом болезни, обнаружили более значимый ИП у пациентов с поздним началом ($2,4 \pm 2,1$ против $1,2 \pm 0,9$ балла; $p=0,001$). E.W. Karlson и соавт. [25] также отметили ассоциацию между поздним развитием СКВ и большей тяжестью органных повреждений. И, хотя влияние развития СКВ в более позднем возрасте на аккумуляцию ИП практически очевидно, в отдельных исследованиях получены противоречивые данные. В норвежской когорте пациентов с СКВ (Tromsø lupus cohort) за 12 лет наблюдения повреждения средней степени тяжести были выявлены у 32% больных, а тяжелые – у 22%, различий по тяжести и накоплению баллов ИП в различных возрастных группах не выявлено на протяжении 1, 5 и 10 лет наблюдения [17]. В двух северо-американских когортах возраст развития и длительность СКВ оставались значимым предиктором возникновения органных повреждений [26, 27]. Возраст и длительность болезни тесно связаны. Представляется очевидным, что чем дольше длится заболевание, тем более вероятно, что разовьется повреждение, зависящее от тяжести болезни и токсических эффектов лечения. Таким образом, предполагается, что течение болезни будет связано с выраженностью ИП, как и показано в ряде исследований [26, 28, 29]. Представляется очевидным, что возраст пациента и длительность болезни могут независимо друг от друга влиять на нарастание ИП [30].

4. Этническая принадлежность

Хорошо известно, что расовая принадлежность пациента с СКВ во многом определяет течение болезни, эффективность лечения, развитие побочных эффектов и в конечном счете прогноз. В ряде исследований этническая принадлежность была выдвинута на первый план как ключевой предсказатель степени повреждения у пациентов с СКВ [19]. В одноцентровых исследованиях выявлен более высокий уровень повреждения в отдельных этнических группах по сравнению

О Б З О Р Ы

Индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus) [4]

(Необходимо наличие у пациента нижеперечисленных симптомов не менее 6 мес)

Признак	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения)	1
Или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения >6 мес	1
Инсульт когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1–2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почки	
Клубочковая фильтрация <50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 ч	1
Или конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Стенокардия или аортокоронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1–2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
Переменяющаяся хромота в течение 6 мес	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности; счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1–2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря когда-либо по любым причинам (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1–2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Панкреатит (ферментативная недостаточность, требующая заместительной терапии или с псевдокистами)	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1–2
Остеомиелит	1
Разрыв сухожилия	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (требующий терапии)	1
Малигнизация (исключая дисплазии; счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1–2
Общий балл	

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

с показателями, представленными в литературе в целом [31, 32]. J. C. Nossent [31] указывает, что у пациентов с СКВ в афро-карибской популяции в Кюрасао исходный средний ИП, составлявший $0,6 \pm 0,9$ балла через 6 мес после начала болезни, повышался в среднем до 2,4 балла через 5,9 года наблюдения. В Гонконге у китайских пациентов со средней продолжительностью болезни 6,2 года ИП нарастал с $0,76 \pm 1,3$ балла в начале исследования до $1,33 \pm 1,7$ балла после 3 лет наблюдения. Большая часть исследований, в которых изучали этническую составляющую, проводилась либо в Великобритании, либо в США. В ретроспективном когортном исследовании, проходившем в Великобритании, T. Stoll и соавт. [33] сравнивали степень ИП через 1,5 года и 10 лет наблюдения как для когорты в целом, так и в этнических группах. При сравнении групп оказалось, что выраженность ИП была значительно выше у афро-карибских и индо-азиатских пациентов, чем у представителей белой расы на 5-м и 10-м годах наблюдения. В исследовании P. Maddison и соавт. [23] также выявлена большая выраженность ИП у «цветных» пациентов по сравнению с представителями белой расы. Хорошо известно, что в испанской популяции неблагоприятные исходы СКВ наблюдаются чаще, чем у англичан и англо-американцев. В связи с этим интересные данные приводят J. Calvo-Alen и соавт. [34], которые сравнивали нарастание повреждения в двух популяциях испанского происхождения — одна из северной Испании, другая из США (испано-американцы), в основном мексиканского происхождения. В то время как выраженность ИП была сопоставима в начале исследования, к 4-му году наблюдения в испано-американской когорте ИП стал значительно выше, чем в испанской когорте, несмотря на меньшую давность болезни (2,7 против 1,6 года). В исследовании LUMINA испано-американцы были наиболее предрасположены к развитию любого повреждения (61% — испано-американцы; 51% — афро-американцы и 41% — белая раса; $p=0,038$), обнаружены статистически значимая разница между выраженностью ИП для испано-американцев по сравнению с пациентами белой расы ($1,65 \pm 0,24$ против $1,09 \pm 0,22$; $p=0,0023$) и тенденция к более высоким значениям ИП у афро-американцев по сравнению с представителями белой расы ($1,39 \pm 0,20$ против $1,09 \pm 0,22$; $p=0,0739$) [35]. Интерес представляют также данные о существенном превышении ИП у северо-американских индейцев и афро-американцев по сравнению с пациентами белой расы [36, 37]. Неоднозначность и противоречивость результатов оценки влияния этнической принадлежности на частоту органных повреждений при СКВ подтверждают данные канадских исследователей, не получивших достоверной разницы в нарастании ИП в группах представителей белой расы и другой этнической принадлежности [38, 15].

5. Активность СКВ

Очевидно, что активность СКВ оказывает существенное влияние на развитие повреждений [39]. Наличие высокой активности в дебюте заболевания и персистирующая активность болезни, определяемая по шкалам SLEDAI и Physical Global Assessment (PGA), являются независимыми предикторами нарастания повреждения [17, 40]. T. Stoll и соавт. [33] при оценке активности СКВ по индексу BILAG установили, что через 5 лет средний балл BILAG, или общее число А-категорий, независимо ассоциировался с негативным исходом, определяемым как смерть или нарастание ИП при финальной оценке. Активность болезни и выраженность обострения во

время проведения исследования также предшествовали нарастанию степени повреждения в гонконгской когорте [32]. Прямая связь между высокой активностью и развитием повреждений выявлена и в других исследованиях [21, 41].

6. Поражение органов при СКВ и их связь с прогрессирующим ИП

Волчаночный нефрит. По данным большинства исследований, люпус-нефрит ассоциирован не только с более высоким ИП — в большинстве случаев поражение почек способствует развитию повреждения других органов как у взрослых, так и у детей [38, 42].

Нейропсихические нарушения. Поражение центральной и периферической нервной системы при СКВ достаточно четко связано как с появлением повреждений, так и с дальнейшим нарастанием их числа и тяжести [17, 28, 30, 38]. По данным некоторых авторов, нейропсихическое повреждение присутствует более чем у 50% больных СКВ. К нейропсихическим повреждениям, входящим в общий ИП, относятся: хронические когнитивные нарушения (27,3%), в том числе снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения, или большие психозы (15,1%), судорожный синдром (7,6%), требующие лечения более 6 мес, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), произошедшее когда-либо (25,7%), черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную) (18,2%), поперечный миелит (6,1%). Выраженность нейропсихических симптомов, входящих в ИП, по данным многофакторного анализа, ассоциируется в первую очередь с длительностью СКВ, белой расой, более старшим возрастом на момент постановки диагноза, мужским полом, высокой активностью СКВ, кожным васкулитом и использованием иммуносупрессивных препаратов, даже после поправки на возраст начала заболевания. Мужской пол, васкулит и позитивность по anti-Ro/SSA-антителам являются независимыми факторами риска тяжелого нейропсихического повреждения. Судорожный синдром, входящий в ИП, чаще ассоциируется с перенесенным ОНМК и наличием антифосфолипидных антител (IgG АКЛ и ВА). Позитивность по anti-Ro/SS-A и антифосфолипидным антителам (IgG АКЛ, ВА) также коррелирует с тяжестью нейропсихического повреждения. Полиневропатия и психоз, входящие в ИП, ассоциируются с высокой воспалительной активностью СКВ и наличием антител к ДНК в анамнезе. ОНМК, как правило, ассоциируется с присутствием антифосфолипидных антител. Когнитивные нарушения, входящие в ИП, связаны с высокой воспалительной активностью СКВ в анамнезе, с более старшим возрастом к моменту установления диагноза СКВ, а также с наличием хронической депрессии [43, 44]. Тяжелое нейропсихическое повреждение, как правило, сопровождается наличием повреждений мышечно-скелетной системы, вовлечением почек и легких. В одном из исследований установлено, что когнитивные нарушения могут быть предикторами развития повреждений при СКВ. Причины этой связи неясны. Однако когнитивные нарушения могут влиять на приверженность пациента проводимой терапии, а также быть причиной недоверия к способам лечения и советам по образу жизни, особенно касающимся профилактики обострений.

7. Взаимосвязь повреждений органов и смертность

В ряде исследований подтверждается связь между высоким ИП и увеличением смертности. Так, в шведской когорте

те больных было установлено, что через 7 лет после начала наблюдения увеличение смертности отмечалось у больных с ИП >1 балла по сравнению с группой больных, у которых повреждение отсутствовало или ИП был <1 балла [6]. Сходным образом в когорте LUMINA ранняя смертность (в течение 5 лет после начала исследования) была связана с высоким ИП при включении в исследование ($1,8 \pm 2,1$ против $0,7 \pm 3,1$; $p=0,0002$) [45]. В канадской когорте развитие раннего повреждения (определяемого как ИП >1 во время первичной оценки) было связано с низкой выживаемостью: в течение 10 лет 25% пациентов с начальным повреждением умерли через 10 лет по сравнению с 7,3% без раннего повреждения ($p=0,0002$) [5]. Корреляция между увеличением смертности и высоким ИП обнаружена также А. Jonsen и соавт. [46] и Y. Chen и соавт. [47].

8. Лабораторные предикторы развития повреждений

Возможная связь ИП с концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных СКВ обсуждается лишь в нескольких работах. В исследовании А. Becker-Merok и соавт. [48] когорты больных СКВ была условно разделена на три группы: 1-я — ИП = 0, 2-я — ИП = 1–2, 3-я — ИП ≥ 3 баллов. Оказалось, что в 3-й группе с более высоким ИП наблюдались значительное повышение в сыворотке крови уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein 1 — MCP1) и низкий уровень трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF β 1). В исследовании М. Jackson и соавт. [49] также выявлена ассоциация между низким уровнем TGF β 1 и более высоким ИП у больных СКВ. Имеется всего два исследования, в которых анализируется возможная связь между аутоантителами и развитием повреждений органов. G. Ruiz-Irastorza и соавт. [12] сообщают об ассоциации антифосфолипидных антител и более высокого уровня повреждения у больных СКВ через 5 лет наблюдения. R. Prasad и соавт. [26] при мультивариантном анализе не подтвердили значимость выявления повышенного уровня α -ДНК и α -Sm для прогнозирования развития повреждений.

9. Глюкокортикоиды

В ряде исследований была предпринята попытка проанализировать влияние патогенетической терапии на развитие повреждения у больных СКВ. Хотя на первый взгляд ассоциация между назначением глюкокортикоидов (ГК) и развитием повреждения более чем очевидна (остеопороз, сахарный диабет, ожирение и др.), а назначение циклофосфамида (ЦФ) часто приводит к развитию бесплодия, существует и другая точка зрения: своевременное назначение адекватных доз ГК и цитостатиков приводит к снижению активности СКВ, уменьшению частоты и тяжести обострений и тем самым способствует снижению риска развития повреждений. В когортном исследовании D.D. Gladman и соавт. [10] появление повреждений у больных СКВ рассматривалось как «определенно зависимое от ГК» (катаракта, аваскулярный некроз), «вероятно зависимое» (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) или «независимое» (злокачественные опухоли, болезни легких). Через год после установления диагноза СКВ «определенно зависимые от назначения ГК» повреждения были выявлены у 58% больных, в то время как при более длительном течении заболевания стероид-зависимые повреждения выявлялись уже у 80% больных. В этом исследовании было также установлено, что «стероид-независимые» повреждения достаточно

часто встречаются в ранней стадии болезни и их появление можно объяснить высокой активностью СКВ и развитием аутоиммунного воспаления различных тканей с последующим повреждением органа. Ключевым вопросом для более точного прогнозирования развития повреждения при назначении ГК является неоднозначность оценки такого назначения: «длительность применения», «кумулятивная доза» или «среднесуточная доза» [19, 28]. Еще одним важным моментом оценки влияния ГК на развитие повреждений является пульс-терапия. В исследовании А. Ravelli и соавт. [28] показано, что пульс-терапия при СКВ у подростков нередко приводит к возникновению аваскулярных некрозов.

10. Антималярийные препараты

Назначение гидроксихлорохина (ГХ) положительно влияет на течение СКВ благодаря мягкому противовоспалительному и иммуномодулирующему эффекту, улучшению реологических свойств крови, снижению уровня липидов сыворотки крови, предотвращению обострений и возможности снижения дозы ГК [50–52]. Использование ГХ в комплексной терапии СКВ имеет четкую взаимосвязь с более низким ИП и увеличением продолжительности жизни без нарастания степени повреждения органов [32, 41]. В исследовании LUMINA отсутствие у пациентов терапии ГХ в начале исследования ассоциировалось с более высоким ИП, индексом активности SLAM, а назначение ГХ сопровождалось более медленным нарастанием повреждений и более низкой активностью заболевания [52].

11. Циклофосфамид

По данным Y. Molad и соавт. [41], назначение ЦФ коррелирует с более высоким ИП: в группе ЦФ ИП был равен $2,6 \pm 2,3$ балла, а в группе без такого лечения — $1,4 \pm 2,0$ балла ($p<0,0001$). Применение ЦФ наряду с тяжестью и частотой обострений и высоким индексом SLEDAI ассоциируется с развитием повреждений в ряде исследований [28, 32, 53].

Заключение

С увеличением продолжительности жизни больных СКВ актуальными проблемами современной ревматологии становятся качество жизни, социальная адаптация и стоимость лечения. Развитие повреждений органов на протяжении болезни нередко сводит к нулю усилия ревматологов по подавлению ее активности и предотвращению обострений. Лечение катаракты, асептического некроза, инфаркта, инсульта, сахарного диабета, когнитивных и других нарушений требует больших финансовых вложений, далеко не всегда приводит к положительному результату и в итоге значительно ухудшает качество жизни, социальную адаптацию и отдаленный прогноз. Если такие факторы риска развития повреждений, как пол, возраст и расовую принадлежность, нельзя изменить, то смена парадигмы терапии СКВ представляется реальной. Безусловно, основным компонентом современной терапии СКВ являются ГК, которые назначают в высоких и сверхвысоких дозах для подавления активности и в минимальных дозах для поддержания ремиссии в течение многих лет. В то же время назначение ГК чаще других препаратов способствует прогрессированию повреждения органов. Так, ежедневная доза преднизолона более 6 мг увеличивает риск развития повреждений на 50%, а более 18 мг повышает этот риск в 2,5 раза, применение пульс-терапии способствует развитию когнитивных нарушений [54]. Золотым стандартом поликомпонентной терапии активной СКВ является комбинация вы-

ОБЗОРЫ

соких доз ГК и ЦФ. Однако и ЦФ вносит существенную лепту в развитие органных поражений, вызывая аменорею, бесплодие и повышая риск развития опухолей [55]. Есть надежда, что появление генно-инженерных биологических препара-

тов (белimumаб, ритуксимаб, эспратузумаб), применение которых не ассоциируется с развитием «традиционных» органных повреждений, сделает терапию СКВ не только более эффективной, но и более безопасной [56].

ЛИТЕРАТУРА

1. Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):490-7.
2. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9.
3. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):809-13.
4. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol.* 2000 Feb;27(2):373-6.
5. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(2):93-6.
6. Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, et al. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1398-400.
7. Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus.* 2008 Nov;17(11):1042-8. doi: 10.1177/0961203308093829.
8. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1996 Mar;35(3):248-54.
9. Тарасова ИА. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва; 2003. 140 с. [Tarasova IA. *Znachenie indeksa povrezhdeniya v prognozirovanii iskhoda sistemoi krasnoi volchanki* [The index of damage and prediction of outcome of systemic lupus erythematosus]. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2003. 140 p.]
10. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):1955-9.
11. Alarcon GS, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a Predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Feb;43(2):202-5. Epub 2003 Aug 15.
12. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, et al. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(12):900-5.
13. Cassano G, Roverano S, Paire S, et al. Accrual of organ damage over time in Argentine patients with systemic lupus erythematosus: a multi-centre study. *Clin Rheumatol.* 2007 Dec;26(12):2017-22. Epub 2007 Apr 6.
14. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun;48(6):673-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep062. Epub 2009 Apr 9.
15. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multi center inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jan;64(1):132-7. doi: 10.1002/acr.20648.
16. Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(8):515-20.
17. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1570-7.
18. Lim LS, Lefebvre A, Benseler S, Silverman ED. Longterm outcomes and damage accrual in patients with childhood systemic lupus erythematosus with psychosis and severe cognitive dysfunction. *J Rheumatol.* 2013 Apr;40(4):513-9. doi: 10.3899/jrheum.121096. Epub 2013 Mar 1.
19. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003. Epub 2013 Jun 17.
20. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):77-82.
21. Andrade RM, Alarcon GS, Fernandez M, et al. Accelerated Damage accrual among men with systemic lupus erythematosus XLIV. Results From a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):622-30.
22. Al-Mayouf SM, Al SA. Influence of gender and age of onset on the outcome in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2008 Sep;27(9):1159-62. doi: 10.1007/s10067-008-0887-z. Epub 2008 Apr 18.
23. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):913-7.
24. Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LT. Greater accrual damage in late-onset Systemic lupus erythematosus: along-term follow-up study. *Lupus.* 2008 Nov;17(11):1023-8. doi: 10.1177/0961203308089695.
25. Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA, et al. The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Jan;40(1):47-56.
26. Prasad R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M. Anti-dsDNA and anti-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(5):285-91.
27. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000 Mar;27(3):680-4.
28. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 15;49(4):501-7.
29. Venkatesh I, Rukmangatharajan S, Rajeswari S, et al. S LICC-ACR damage index in childhood SLE. *Indian J Rheumatol.* 2010;5(3):S14.
30. Sung YK, Hur NW, Sinskey JL, et al. Assessment of damage in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):987-91. Epub 2007 Mar 15.
31. Nossent JC. SLICC/ACR damage index in Afro-Caribbean patients with systemic lupus erythematosus: changes in and relationship to disease activity, corticosteroid therapy, and prognosis. *J Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):654-9.
32. Mok CC, Ho CT, Wong RW, Lau CS. Damage accrual in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1513-9.
33. Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship

- between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus—a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8):1039-44. Epub 2004 May 25.
34. Calvo-Alen J, Reveille JD, Rodriguez-Valverde V, et al. Clinical, immunogenetic and outcome features of Hispanic Systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry. *Lupus*. 2003;12(5):377-85.
35. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2797-806.
36. Cooper GS, Treadwell EL, Clair EW, et al. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):993-9.
37. Peschken CA, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol*. 2000 Aug;27(8):1884-91.
38. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36(11):2539-46. doi: 10.3899/jrheum.081141. Epub 2009 Oct 15.
39. Vila L, Alarcon G, McGwin G Jr, et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Mar;43(3):358-63. Epub 2003 Nov 17.
40. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Jul;19(8):949-56. doi: 10.1177/0961203310366572. Epub 2010 Apr 7.
41. Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek AJ, et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus*. 2002;11(6):356-61.
42. Uziel Y, Gorodnitski N, Mukamel M, et al. Outcome of a national Israeli cohort of pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(2):142-6.
43. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):1555-60. Epub 2004 Sep 1.
44. Petri M. Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000 May;26(2):199-213.
45. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum*. 2001 Apr;45(2):191-202.
46. Jonsen A, Clarke AE, Joseph L, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1233-7. doi: 10.1002/acr.20506.
47. Chen Y, Chen GL, Zhu CQ, et al. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China. *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1463-9. doi: 10.1007/s10067-011-1826-y. Epub 2011 Aug 13.
48. Becker-Merok A, Eilertsen GO, Nossent JC. Low levels of transforming growth factor beta in systemic lupus erythematosus patients with active disease. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:25.
49. Jackson M, Ahmad Y, Bruce I N, et al. Activation of transforming growth factor-beta and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R81. Epub 2006 Apr 28.
50. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Sep;27(9):2142-5.
51. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. The Cholesterol lowering effect of anti-malarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):325-30.
52. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005 May;52(5):1473-80.
53. Lilleby V, Flato B, Forre O. Disease duration, hypertension and medication Requirements are associated with organ damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Mar-Apr;23(2):261-9.
54. Fangtham M, Petri M. 2013 Update: Hopkins Lupus Cohort. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0.
55. Harward LE, Mitchell K, Pieper C, et al. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. *Lupus*. 2013 Jan;22(1):81-6. doi: 10.1177/0961203312468624.
56. Mosca M, Boumpas D, Bruce I, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S112-5. Epub 2012 Nov 20.

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.