

Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке

Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Ли́ла А.М.^{1,3}, Койлубаева Г.М.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек

¹115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

Эффективность терапии системной красной волчанки (СКВ) глюкокортикоидами (ГК) не вызывает сомнений и подтверждена опытом, накопленным за многие десятилетия их применения. Однако при длительном использовании ГК даже в низких и средних дозах существует немало проблем. В частности, развитие необратимых органических повреждений, ассоциированных с ГК, значительно ухудшает прогноз, приводит к снижению качества жизни, социальной адаптации и существенному удорожанию лечения. С другой стороны, использование современных возможностей ранней диагностики, патогенетической терапии и мониторинга у многих пациентов с СКВ позволяет поддерживать низкую активность и ремиссию — состояния, при которых можно и нужно решать вопрос о целесообразности дальнейшей терапии ГК. В статье приводятся данные литературы и собственных исследований о возможности и перспективах отмены ГК у больных СКВ в стадии низкой активности и ремиссии.

Ключевые слова: системная красная волчанка; глюкокортикоиды; необратимые органические повреждения; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Сергей Константинович Соловьев; sksoloviev@mail.ru

Для ссылки: Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ и др. Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2020;14(1):6–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11

Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus

Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}, Koilubaeva G.M.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Bishkek

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴3, Togolok Moldo, Bishkek 720040, Kyrgyzstan

The efficiency of glucocorticoid (GC) therapy for systemic lupus erythematosus (SLE) is beyond question and is confirmed by the experience gained over many decades of their use. However, there are many problems with prolonged GC use, even in its low and medium doses. In particular, the development of GC-associated irreversible organ damages significantly worsens prognosis and causes a decrease in quality of life and social adaptation and a substantial increase in treatment costs. On the other hand, the current capabilities of early diagnosis, pathogenetic therapy, and monitoring in many patients with SLE allow for maintaining low disease activity and remission, the conditions in which the feasibility of further GC treatment can and should be decided. The paper gives the data available in the literature and the authors' own studies on the possibility and prospects of GC withdrawal in SLE patients in a stage of low disease activity and remission.

Keywords: systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; irreversible organ damages; biological agents.

Contact: Sergei Konstantinovich Solovyev; sksoloviev@mail.ru

For reference: Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL, et al. Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):6–11 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11

Уже около 70 лет глюкокортикоидные гормоны, или глюкокортикоиды (ГК), остаются основным средством для терапии системной красной волчанки (СКВ). Целесообраз-

ность назначения высоких и сверхвысоких доз ГК при высокой активности и критическом течении СКВ не вызывает сомнений, а длительное применение низких доз в качестве

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Таблица 1. Характеристика пациентов с СКВ на момент отмены ГК
Table 1. Characteristics of patients with SLE at GC withdrawal

Показатель	Вся группа (n=91)	Группа 1 – успешная отмена ГК (n=77)	Группа 2 – неудачная отмена ГК (n=14)
SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 2]	0 [0; 2]*	2 [2; 2]
SLEDAI >4, n (%)	6 (6,6)	4 (5,2)	2 (14,3)
Полная ремиссия, n (%)	44 (48,3)	42 (54,2)**	3 (21,4)
Клиническая ремиссия, n (%)	36 (39,6)	29 (37,3)***	9 (64,3)
LLDAS (без ремиссии), n (%)	9 (9,9)	7 (9,2)	2 (14,3)
LLDAS, n (%)	89 (97,8)	75 (97)	14 (100)
Давность последнего обострения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 6,5]	4 [2; 7]	3 [2; 7]
ГХ, %	74,2	78	–
ИД, %	37	34	–
ГИБП, %	4,7	4	–

Примечание. * – $p=0,01$ по сравнению с группой 2; ** – $p=0,02$ по сравнению с группой 2; *** – $p=0,04$ по сравнению с группой 2.

LLDAS – индекс Lupus Low Disease Activity State; ГХ – гидроксихлорохин; ИД – иммунодепрессанты.

Note. * $p=0.01$ compared with Group 2; ** $p=0.02$ compared with Group 2; *** $p=0.04$ compared with Group 2. LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; HCQ – hydroxychloroquine; IS – immunosuppressants.

поддерживающей терапии в большинстве случаев обеспечивает сохранение низкой активности и ремиссии заболевания [1–3]. В последние годы пристальное внимание ревматологов обращено не только на эффективность терапии ГК, но и на развитие многочисленных неблагоприятных реакций (НР), связанных с этими препаратами, у пациентов с СКВ. В крупных когортных исследованиях убедительно доказана связь длительного, многолетнего применения ГК при СКВ и развития таких необратимых органических повреждений, как катаракта, остеонекрозы, остеопороз, сахарный диабет, сосудистые катастрофы, инфекции, психические расстройства и др., с появлением которых не только возрастает стоимость лечения, но и значительно ухудшаются качество жизни и социальная адаптация пациентов с СКВ [4–10]. Современные принципы ранней диагностики, результаты анализа данных национальных и международных регистров, новые представления о механизмах патогенеза и появление в реальной клинической практике генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) привели к новым решениям и подходам к ведению пациентов с СКВ, новой парадигме терапии этого заболевания [11, 12]. Основные задачи стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) – обеспечение низкой активности или ремиссии, минимизация токсического воздействия лекарственных препаратов, снижение смертности, улучшение качества жизни и максимальная социальная адаптация пациентов с СКВ [13, 14].

Одной из важнейших задач новой парадигмы и концепции стратегии «Лечение до достижения цели» является снижение дозы ГК до 5 мг/сут и менее или полная их отмена. Ранее предпринимались достаточно успешные попытки полной отмены ГК у больных с волчаночным нефритом (ВН) и внепочечными проявлениями СКВ [15–18]. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги и Европейской ассоциации нефрологов и трансплантологов

(EULAR/ERA-EDTA), у больных ВН с развитием ремиссии длительностью ≥ 3 лет возможны постепенное снижение дозы и полная отмена ГК [19]. Подчеркивается, что особенно важно наличие у лечащего врача достаточного опыта, умения оценить риски развития обострения при отмене и НР от продолжения терапии ГК.

Действительно, наличие ремиссии или низкой активности является логичным основанием для решения вопроса о прекращении терапии ГК, принципиальное значение при этом имеет современная дефиниция состояния ремиссии СКВ [20]. Так, по данным опроса 130 клиницистов из 30 стран, длительная клиническая ремиссия СКВ (≥ 5 лет) и нормальные иммунологические показатели послужили основанием для отмены ГК у 35% больных [21]. В одном из последних исследований анализируется феномен отмены ГК у 91 из 148 пациентов в когорте СКВ, находившихся под наблюдением с 2012 по 2017 г. [22]. Снижение дозы и отмена ГК относятся к числу основных целей терапии СКВ. Однако если технология снижения дозы ГК при СКВ достаточно хорошо известна и применяется в реальной клинической практике, то в отсутствие практических рекомендаций отмена ГК целиком и полностью зависит от опыта врача. Принимая это непростое решение, врач должен учитывать в первую очередь наличие ремиссии, ее продолжительность, а также имеющиеся иммунологические нарушения, предшествующее течение болезни и ее тяжесть. Именно наличие длительной ремиссии или низкой активности СКВ послужило основным показанием для отмены ГК в работе С. Тапи и соавт. [22]. В табл. 1 представлена характеристика наблюдавшихся в этом исследовании пациентов с СКВ (n=91) на момент отмены ГК.

Определенный практический интерес представляет характеристика пациентов, отобранных для отмены ГК, так их средний возраст составлял $42,2 \pm 12,5$ года, длительность СКВ – $13,9 \pm 9,1$ года, в клинической картине преоб-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Таблица 2. Характеристика больных с обострением и без обострения после отмены ГК
Table 2. Characteristics of patients with and without an exacerbation after GC withdrawal

Показатель	Пациенты с обострением после отмены ГК (n=18)	Пациенты без обострения после отмены ГК (n=59)
SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 4]*	2 [0; 2]
SLEDAI >4, n (%)	3 (16,6)**	1 (1,7)
Полная ремиссия, n (%)	8 (44,4)	33 (55,9)
Клиническая ремиссия, n (%)	5 (27,8)	24 (40,6)
LLDAS (без ремиссии), n (%)	4 (22,2)***	3 (5,08)
LLDAS, n (%)	16 (94,1)	58 (98,3)
Давность последнего обострения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [0,5; 4] #	5 [2; 10]
ГХ, %	73,3	74,5
ИД, %	26	41
ГИБП, %	0	6

Примечание. * – $p=0,008$ по сравнению с группой без обострения; ** – $p=0,004$ по сравнению с группой без обострения; *** – $p=0,02$ по сравнению с группой без обострения; # – $p<0,001$ по сравнению с группой без обострения.

Note. * $p=0.008$ compared with the non-exacerbation group; ** $p=0.004$ compared with the non-exacerbation group; *** $p=0.02$ compared with the non-exacerbation group; # $p<0.001$ compared with the non-exacerbation group.

ладало поражение суставов (76,3%), а цитопения, поражение кожи и люпус-нефрит в анамнезе выявлены у 57,5; 56,2 и 53,4% соответственно. Средняя суточная доза ГК исходно составляла 5 мг, медиана продолжительности снижения дозы до полной отмены – 11 [6; 15] мес. ГК были успешно отменены у 77 (84,6%) пациентов, в то время как у 14 (15,4%) дальнейшее снижение дозы было прекращено в связи с усилением артралгий и нарастанием усталости. У отобранных для отмены ГК пациентов в 48,9% случаев наблюдалась полная или клиническая ремиссия и в 39,6% – низкая степень активности (медиана SLEDAI – 2 [0; 2]), тогда как только LLDAS [23], т. е. состояние низкой активности, но не ремиссии, отмечено у 9,9% пациентов. В группе с успешной отменой ГК активность была значительно ниже, чем у остальных пациентов (SLEDAI – $1,31 \pm 1,1$ и $2,57 \pm 2,1$; $p=0,01$), а полная клиническая ремиссия наблюдалась чаще (54,2 и 21,4% соответственно; $p<0,02$). Обострения после отмены ГК чаще наблюдались у пациентов с более высокой исходной степенью активности и меньшей давностью последнего обострения (табл. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе с успешной отменой ГК чаще, чем у остальных больных, применялись ИД (41 и 26%) и ГИБП (6 и 0% соответственно). В среднем период наблюдения в группе с успешной отменой ГК составил 2 года, за это время было зафиксировано 18 обострений СКВ (23% пациентов). В 13 случаях (72,2%) обострения протекали с низкой, в 5 (27,7%) – с высокой активностью. На фоне обострения полиартрит/полиартралгии отмечались у 6 (33,3%) пациентов, высыпания на коже – у 3 (16,6%), активация нефрита – у 4 (22,2%), цитопении – у 3 (16,6%), серозит – у 1 (5,5%) и поражение центральной нервной системы (ЦНС) – у 1 (5,5%). Обострения наблюдались в среднем через 1–2 года, максимум через 5 лет после отмены ГК. Практически во всех случаях (94%) при обострении были вновь назначены ГК. Исходно более высокая активность (см. табл. 2) и более короткий

период времени от последнего обострения (от 4 до 21 и от 9 до 42 мес соответственно; $p<0,001$) отмечались у 18 пациентов с обострением после отмены ГК по сравнению с группой без обострений (n=59). При многофакторном анализе именно давность последнего обострения и активность оказались решающими факторами в прогнозировании обострения после отмены ГК.

По данным международного регистра больных СКВ РЕНЕССАНС [24], у 11 (1,46%) из 750 пациентов с медианой длительности наблюдения 6 [1; 23] лет ГК были отменены в связи с наличием стойкой ремиссии. Их характеристика представлена в табл. 3.

Все пациенты с СКВ – женщины в возрасте от 18 до 70 лет, средний возраст 37,4 года, давностью заболевания от 1,5 до 240 мес, 10 из 11 в дебюте заболевания были с высокой степенью активности (SLEDAI-2K ≥ 8), во всех случаях выявлялся антинуклеарный фактор, у 8 – высокий уровень антител к ДНК и снижение содержания С3- и С4-компонентов комплемента, у 9 – полиартрит/полиартралгии, у 6 – эритематозное поражение кожи, у 3 – стоматит/энантема, у 2 – нефрит без нарушения функции, у 4 – поражение ЦНС (судороги, головная боль, нарушения сна, памяти, невропатия, галлюцинации), у 7 – серозит, у 3 – васкулит (капилляртия, ливедо, синдром Рейно, язвы), у 3 – лихорадка $>37,5$ °С. У 6 больных в связи с высокой активностью СКВ проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном от 1,5 до 3 г за 3 дня, в 4 случаях – внутривенное (в/в) введение ЦФ от 200 мг до 1 г, все получали ПЗ от 10 до 40 мг в день, двоим был назначен мофетила микрофенолат (ММФ) или АЗА. У пациенток №1 и 3–7 давность СКВ составляла от 2 до 20 лет, и к моменту принятия решения о начале снижения дозы до отмены ГК они находились в длительной клинической ремиссии с давностью последнего обострения от 6 до 165 мес. Пациенты №8–11 были с ранней стадией СКВ и давностью болезни от 1,5 до 6 мес, в этих случаях СКВ была острого течения с высокой активностью (SLEDAI-2K от 12 до 23 бал-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 3. Характеристика больных СКВ с полной отменой ГК (n=11)
Table 3. Characteristics of SLE patients (n=11) at complete GC withdrawal

№ СКВ, мес	Длительность в дебюте	SLEDAI-2K в дебюте	Терапия в дебюте	SLEDAI-2K в начале снижения дозы	Давность последней вспышки (до начала снижения), мес	Продолжительность снижения дозы до отмены ГК, мес	SLEDAI-2K в конце наблюдения	Длительность ремиссии, мес	Терапия в конце наблюдения
1	24	22	ПТ, АЗА, ГХ, ПЗ 25	5	22	2	0	10	БГ
2	12	8	ММФ 2 г, ПЗ 25	0	12	7	0	29	БГ
3	192	8	ПЗ 10, МТ 10	2	6	28	0	5,5	БГ
4	240	3	ЦФ, ПЗ 20	0	6	19	0	20	БГ
5	144	13	РТМ 1,5; ПЗ 20	0	142	30	0	48	БГ
6	144	14	ЦФ, ПТ, ПЗ 30	0	140	26	0	18	БГ
7	156	0	ПЗ 5, ГХ	0	156	9	0	3,5	БГ
8	6	12	ПФ, ПТ, РТМ, ПЗ 20	2	4	11	0	26	БГ
9	4	16	ПФ, ПТ, РТМ, ПЗ 20	2	6	14	0	38	БГ
10	3	18	ПФ, ПТ, ЦФ, ПЗ 40	2	38	12	0	240	БГ
11	1,5	23	ПФ, ПТ, ЦФ, РТМ, ПЗ 30	2	8	16	0	46	БГ

Примечание. ПТ – пульс-терапия метилпреднизолоном (1,5–3 г); ЦФ – циклофосфан в/в (200–1000 мг); АЗА – азатиоприн (100 мг/сут); ПЗ – преднизолон (100 мг/сут); МТ – метотрексат; ПФ – каскадная плазмафильтрация/плазмаферез (3 процедуры); РТМ – ритуксимаб (1 г, если не указано иное); ГХ – гидроксихлорохин (200–400 мг/сут); БГ – базисная терапия.

Note. РТ – pulse therapy with methylprednisolone (1.5–3 g); СР – intravenous cyclophosphan (200–1000 mg); АЗА – azathioprine (100 mg/day); PRED – prednisolone (mg/day); MTX – methotrexat; PF – cascade plasma filtration/plasmapheresis (3 sessions); RTM – rituximab (1 g unless otherwise indicated); HCQ – hydroxychloroquine (200–400 mg/day); BT – basic therapy.

лов), наблюдались: поражение ЦНС в двух случаях (№9, 10), лихорадка, эритема, полиартрит, васкулит, миозит (№11), полиартрит и миозит (№8). При ранней, высокоактивной СКВ назначалась максимально агрессивная индукционная терапия, включавшая применение каскадной плазмафильтрации в комбинации с пульс-терапией, в/в введение ЦФ и инфузией РТМ в дозе 1 г. Таким образом, особенностями больных СКВ с отменой ГК в когорте РЕНЕССАНС были длительный период времени от последнего обострения СКВ (у 6 из 11), проведение максимально интенсивной индукционной терапии у 4 больных с высокой активностью СКВ в дебюте заболевания и наличие клинической ремиссии на момент принятия решения о снижении дозы ГК у всех 11 больных (SLEDAI-2K 0–2 балла). У больных №8, 9 и 11 ремиссия отмечалась уже через 4, 6 и 8 мес соответственно после проведения интенсивной терапии.

Отмена ГК при СКВ до настоящего времени остается почти недостижимой целью как пациента, так и врача, несмотря на появление новой парадигмы СКВ и стратегии «Лечение до достижения цели». В доступной литературе имеется ограниченное количество сообщений, в которых представлены данные о частоте отмены ГК при СКВ. Так, в работе М. Zen и соавт. [25], проанализировавших 18 публикаций, посвященных проблеме терапии больных СКВ в ремиссии, полная отмена ГК зафиксирована в 13 из них, причем частота отмены составляла от 2,4 до более чем 50% в зависимости от длительности ремиссии. Самая низкая частота отмены ГК представлена в работе А. J. Steiman и соавт. [26], которые описали длительную ремиссию, сохранявшуюся свыше 5 лет у 2,4% из 1613 больных СКВ. М. М. Medeiros и соавт., напротив, приводят данные о высокой частоте отмены ГК (>50%) в бразильской когорте [27]. Наиболее полное, длительное и тщательное исследование терапии пациентов с СКВ в ремиссии было проведено М. В. Urowitz и соавт. [28]. На основе анализа данных базы Lupus Clinic (Торонто) с 1970 по 1997 г. авторы установили, что 6,5% из 703 пациентов находились в полной ремиссии по крайней мере 1 год и только 1,7% – в течение 5 лет с полной отменой ГК. Представляют большой интерес данные о возможной отмене ГК у пациентов с ВН в случаях эффективной индукционной и поддерживающей терапии с развитием длительной клинико-лабораторной ремиссии. G. Magoni и соавт. [15] сообщают об успешной и длительной отмене ГК у 52 из 73 пациентов с ВН, однако возможных клинических, морфологических и терапевтических предикторов успешной отмены установить не удалось. Характерно, что в подавляющем большинстве случаев отмена ГК производилась либо при нулевом значении индекса SLEDAI, либо при классе BILAG C, D или E. Длительность ремиссии по-

сле отмены ГК, как правило, составляет от 1 года до 5 лет, частота обострений в этот период не превышает 15–25%, и лишь в редких случаях они сопровождаются значительной активностью с тяжелым поражением органов [25].

Возможности современной терапии СКВ неизбежно приводят к соблазну разработки терапевтических программ без применения ГК или с назначением их в минимальных дозах. В связи с этим наиболее значительной и вдохновляющей, согласно полученным результатам, является работа М.В. Condon и соавт. [29]. В исследование были включены 50 пациентов с ВН (III, IV, V класса по классификации ISN/RPS [30]). В качестве индукционной терапии у них использовались РТМ 1 г, пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в 1-й и 15-й дни, далее назначался ММФ, ГК не применялись. Через год частичная или полная ремиссия была у 45 из 50 больных (90%). У 11 пациентов было зафиксировано 12 случаев обострения в среднем через 65 нед после развития ремиссии, лишь в 6 из них обострение носило системный характер, и только в двух потребовалось назначение ГК. Безусловно, результаты данной работы требуют проверки временем и подтверждения в многоцентровых клинических исследованиях, в то же время они в определенной степени открывают возможность применения РТМ как препарата первой линии при СКВ. В. Gracia-Tello и соавт. [31] продемонстрировали блестящий эффект РТМ у 16 больных ранней СКВ, назначение РТМ способствовало не только значительному снижению клинико-лабораторной активности, но и уменьшению кумулятивной дозы

преднизолона по сравнению с контрольной группой более чем в 2,5 раза ($p < 0,01$), что привело к меньшей частоте необратимых органных повреждений.

Следует особо отметить, что снижение дозы, в отличие от отмены ГК, достаточно широко применяется в терапии СКВ. Оно, например, является обязательным при достижении эффекта, снижении активности или при развитии НР. В то же время сохранение даже низких доз ГК ($\leq 7,5$ мг/сут) в течение многих месяцев или даже лет существенно увеличивает риск развития необратимых органных повреждений [4–10]. Таким образом, вполне реальной задачей врача-ревматолога является попытка отмены ГК у больных СКВ в стадии длительной клинической ремиссии. Согласно современной концепции терапии СКВ, достижению ремиссии с последующей отменой ГК должны способствовать длительное применение ГХ, мультитаргетный подход к назначению цитостатиков и более широкое использование ГИБП, уже доказавших свою эффективность, — РТМ и белimumаба.

Таким образом, анализ данных литературы и собственные наблюдения позволяют сделать несколько практических выводов:

1. Отмена ГК у больных СКВ является вполне реальной и достижимой целью терапии.

2. Решение о снижении дозы ГК до минимальной с последующей отменой должно приниматься опытным врачом-ревматологом у больных в состоянии клинической ремиссии (или с низкой активностью LLDAS) и длительным периодом времени от последнего обострения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.).]
- Soffer LJ, Barder R. Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus; results of long-term use. *J Am Med Assoc.* 1952 Jul 12;149(11):1002-8. doi: 10.1001/jama.1952.02930280024007
- Mosca M, Tani C, Carli L, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29 (5 Suppl 68):S126-9.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1955-9.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O
- Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1128-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702
- Bruce IN. 'Not only... but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2005;44:1492-502. doi: 10.1093/rheumatology/kei142
- Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int.* 2013;33:1923-32. doi: 10.1007/s00296-013-2750-z
- Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct;12(10):605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137
- Barber MRW, Clarke AE. Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Sep;29(5):480-5. doi: 10.1097/BOR.0000000000000416
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019 Jun 8;393(10188):2332-43. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
- Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019;393:2344-58. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(2):218-21. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221 [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):218-21. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221 (In Russ.).]
- Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:S75-81.
- Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1541-8. doi: 10.1093/ndt/gfk073
- Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? an expert debate. *Autoimmun Rev.* 2018;17:11-8. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.003
- Mosca M, Tani C, Aringer M. Withdrawal of therapy in non-renal systemic lupus erythematosus: is this an achievable goal? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4 Suppl 78):S71-4.

19. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association – European dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
20. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international Task Force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:554-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
21. Ngamjanyaporn P, McCarthy EM, Sergeant JC, et al. Clinicians approaches to management of background treatment inpatients with SLE in clinical remission: results of an international observational survey. *Lupus Sci Med.* 2017;4:e000173. doi: 10.1136/lupus-2016-000173
22. Tani C, Elefante E, Signorini V, et al. Glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus: are remission and low disease activity reliable starting points for stopping treatment? A real-life experience. *RMD Open.* 2019;5:e000916. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000916
23. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
24. Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):520-6. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526 [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):520-6. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526 (In Russ.)].
25. Zen M, Gatto M, Nalotto L, et al. The management of systemic lupus Erythematosus (SLE) patients in Remission. *IMAJ.* 2017;19:454-8.
26. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1808-16. doi: 10.3899/jrheum.131137
27. Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FN, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus.* 2016; 25(4):355-63. doi: 10.1177/0961203315606983
28. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005 Aug;32(8):1467-72.
29. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844
30. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(6):491-5. doi: 10.1038/sj.ki.5002118
31. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med.* 2017;4:e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.11.2019/26.12.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>