

Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке

Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Зоткин Е.Г.¹, Шкирева С.Ю.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹11522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ²8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты: Сергей Константинович Соловьев; sksoloviev@mail.ru

Contacts: Sergey Soloviev; sksoloviev@mail.ru

Поступила 20.12.18

За последние годы увеличилась долгосрочная выживаемость пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) более чем до 90%, но все еще остается достаточно много нерешенных проблем. Хотя главной целью концепции «Лечение СКВ до достижения цели» является «ремиссия симптомов и отсутствие поражения органов», было признано, что общепринятого определения ремиссии при СКВ в настоящее время не существует. В статье обсуждаются различные варианты определения понятия «ремиссия» при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; ремиссия; низкая активность.

Для ссылки: Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218–221.

PROBLEMS OF LOW ACTIVITY AND REMISSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Soloviev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Zotkin E.G.¹, Kireeva S.Yu.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

In recent years, the long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) has increased to more than 90%, but there are still quite a few unresolved problems. Although the main objective of the concept of «Treatment of SLE to target» is «remission of symptoms and absence of organ damage», it was recognized that there is currently no generally accepted definition of remission in SLE. The article discusses different variants of the definition of «remission» in SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; remission; low activity.

For reference: 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):218–221 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221

Согласно современным представлениям, системная красная волчанка (СКВ) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией аутореактивных В-лимфоцитов с гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител, образованием иммунных комплексов, иммуновоспалительным повреждением тканей и органов, непредсказуемым течением и исходом [1]. За последние годы ранняя диагностика, применение комбинированной патогенетической терапии и мониторинг течения болезни способствовали увеличению долгосрочной выживаемости пациентов с СКВ более чем до 90% [1]. Вместе с тем остается еще достаточно много нерешенных проблем. В частности, качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с СКВ значительно снижено, и это снижение непосредственно связано с нарастанием числа необратимых органных повреждений, в большинстве случаев ассоциированных с длительной терапией глюкокортикоидами (ГК), что не только увеличивает стоимость лечения, но и повышает риск летальных исходов [2–4]. Клиническое разнообразие проявлений лежит в основе различных вариантов течения СКВ, включая рецидивирующе-ремиттирующее и хронически активное, а также ремиссию [5]. При рецидивирующем течении целью терапии является предотвращение обострений, при хронически активном — снижение активности. История изучения

ремиссии при СКВ насчитывает не один десяток лет: в 1976 г. E.L. Dubois впервые описал этот благоприятный вариант исхода болезни [6]. Необходимость создания единой концепции лечения и мониторинга СКВ с безусловной целью — достижением ремиссии — была реализована на основе международного соглашения (консенсуса) ведущих мировых экспертов: «Лечение СКВ до достижения цели» [7].

Хотя главная цель концепции «Лечение СКВ до достижения цели» была представлена как «ремиссия симптомов и отсутствие поражения органов», было признано, что общепринятого определения ремиссии при СКВ не существует. Анализ данных литературы по проблеме «ремиссия при СКВ» демонстрирует большое количество самых различных определений и толкований этого состояния: «полная ремиссия», «частичная ремиссия», «ремиссия», «клиническая ремиссия», «серологическая ремиссия», «контролируемая СКВ», «неактивная СКВ» и т. д., — которые были рассмотрены в недавно проведенном исследовании A.J. Steiman и соавт. [8]. Авторы, в частности, считают, что длительная «немедикаментозная» ремиссия встречается достаточно редко (2,4%) и развивается благодаря уникальным патофизиологическим механизмам, требующим тщательного изучения. Четкое определение ремиссии, принятое в рамках концепции «Лечение СКВ до достижения цели», может иметь важное значение не только для эпидемиологических исследований

и клинических испытаний, но и для реальной клинической практики. С учетом необходимости создания общепринятых дефиниций вариантов ремиссии при СКВ была организована Международная рабочая группа DORIS (Definitions Of Remission In SLE), в которую входили 60 специалистов – ревматологов, иммунологов, дерматологов, нефрологов и представителей пациентов. Достижение соглашения (консенсуса) по определению ремиссии осуществлялось при личных встречах на заседаниях и электронном голосовании с уровнем согласия >90% [9].

Результаты консенсуса Международной группы DORIS:

1. Ремиссия при СКВ – это *состояние, характеризующееся длительным отсутствием клинических и лабораторных признаков болезни.*
2. Для определения клинической ремиссии необходимо использовать валидированные индексы активности СКВ, а в качестве признаков ремиссии могут рассматриваться: SLEDAI = 0; BILAG 2004 категории D или E либо ECLAM = 0. Кроме того, рекомендуется, чтобы каждый из этих показателей дополнялся общей оценкой врача, значение которой должно быть ниже определенного уровня: в диапазоне от 0 до 3 должно быть <0,5. Подчеркивается, что во всех случаях термин «клинический» для SLEDAI и ECLAM относится к симптомам, признакам и рутинным лабораторным исследованиям и не включает высокий уровень антител к ДНК и/или снижение уровня комплемента.
3. Следует различать *ремиссию, достигнутую на фоне терапии*, – «медикаментозную ремиссию» (только стабильный прием гидроксихлорохина и преднизолона ≤ 5 мг/сут, иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических препаратов – ГИБП) и *ремиссию без лечения* – «немедикаментозную ремиссию» (допускается только прием гидроксихлорохина).

Рабочая группа DORIS достигла соглашения по формулировкам определения ремиссии (табл. 1).

Представленные в табл. 1 результаты голосования по 8 ключевым положениям свидетельствуют о высоком уровне соглашения экспертов, обеспечивая тем самым «дорожную карту» для дальнейшей работы. Эксперты подтвердили, что к ремиссии может относиться как благоприятное

состояние всех пораженных органов и систем с учетом терапии, так и ремиссия отдельных пораженных органов, например «почечная ремиссия».

В качестве концептуальной отправной точки ремиссия была определена как желательный результат для пациентов с СКВ, который предполагает по крайней мере отсутствие основных клинических симптомов и лабораторных маркеров активности СКВ. Ремиссия не идентична низкой активности заболевания (Lupus Low Disease Activity State – LLDAS), который недавно был разработан Азиатско-Тихоокеанской группой экспертов [10]. Этому определению соответствуют не только пациенты с низкой активностью СКВ, но и те, кто находится в состоянии ремиссии. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в последние годы в ранней диагностике, и внедрение в клиническую практику современных терапевтических программ, частота выявления ремиссии при СКВ остается крайне низкой (табл. 2).

В табл. 2 представлены данные о частоте ремиссии по данным длительного наблюдения в когортах с числом пациентов с СКВ ≥ 300 и длительностью наблюдения от 3 до 30 лет. Значительные различия по частоте и длительности ремиссии в когортах можно объяснить тем, что авторы использовали различные ее толкования – «серологическая», «клиническая», «клинико-серологическая», а также применяют различные подходы к терапии – «без терапии», «только АХ», «низкие дозы ГК» и т. д. Вероятно, следует согласиться с определением ремиссии при СКВ которое принадлежит группе авторов во главе с профессором М.В. Urowitz. Они характеризуют полную ремиссию как отсутствие клинических симптомов, без применения ГК и иммунодепрессантов *в течение 5 лет* (допускается только положительный результат тестов на антинуклеарный фактор и антитела к ДНК и применение АХ) [8, 13]. Ремиссия может иметь различную продолжительность, и в связи с этим очевидно, что частота ее выявления может быть различной. Так, ремиссия длительностью от нескольких месяцев до 1 года выявляется значительно чаще, чем ремиссия длительностью 5 лет и более [12, 15]. Классическим примером может служить результат многолетнего наблюдения когорты пациентов с СКВ, в котором ремиссия длительностью до 1 года выявлена в 13%, а 5- и 10-летняя – только в 1,2 и 0,4% случаев соответственно [9].

Безусловно, ключевой вопрос современной ревматологии – выявление факторов (предикторов), способствующих достижению низкой активности или ремиссии. В ряде исследований было показано, что ремиссия СКВ чаще наблюдается у пациентов, которые обратились в специализированные клиники, имеющие в своем штате специалистов экспертного уровня, лабораторные возможности для ранней диагностики и возможность применять современные методы терапии. Залогом успеха является комплаентность пациента, его приверженность терапии и регулярному мониторингу [16, 17]. Безусловно, скорость достижения и длительность ремиссии зависят от дебюта СКВ, варианта течения, поражения раз-

Таблица 1 Соглашение по формулировкам определения ремиссии СКВ

№	Формулировки определения ремиссии	Поддержано экспертами, %
1	Ремиссия является желательным результатом	100
2	Ремиссия при СКВ включает по крайней мере отсутствие симптомов и признаков СКВ	100
3	Ремиссия при СКВ не предполагает лечения	100
4	Ремиссия при СКВ отличается от низкой активности	93
5	Стойкая ремиссия ассоциируется с низкой вероятностью неблагоприятного исхода	100
6	«Серологическая активность» при СКВ характеризуется повышением содержания антител к ДНК и/или гипокомплементемией	100
7	Применение противомаларийных препаратов не исключает состояния ремиссии	98
8	Лечение ГК в средних или высоких дозах исключает состояния ремиссии	98

Таблица 2 Частота развития ремиссии при СКВ по данным литературы

Источник	Всего с СКВ	Частота ремиссии, %	Характеристика ремиссии	Длительность
Dubois E., 1976	520	6,7	Нет данных	До 26 лет
Heller C.A., Schur P.H., 1985 [11]	305	4,0	Без клинической и серологической активности используются АХ, НГК	0,5–13 лет
Drenkard C. и соавт., 1996 [12]	667	23	Без клинической активности, допускалась серологическая активность, без терапии	≥1 года
Urowitz M. и соавт., 2005 [13]	703	1,7	SLEDAI=0. Серологическая активность допускается. Без терапии	≥5 лет
Steiman A. и соавт., 2014 [8]	1613	2,4	SLEDAI=0=2=4. Серологическая активность у всех. Используются только АХ	≥5 лет
Medina-Quinones C. и соавт., 2016 [14]	532	14,5	BILAG=C,D,E. Без серологической активности. Используются только АХ	≥3 лет
Wilhelm T. и соавт., 2017 [5]	2307	1,2	SLEDAI=0. Серологическая активность допускается. Без ГК/ИД	≥5 лет

Примечание. ИД – иммунодепрессанты, АХ – аминохинолиновые препараты, НГК – низкие дозы ГК.

личных органов и систем. Особое место занимают оценка течения и достижение ремиссии при волчаночном нефрите. Так, ремиссия при волчаночном нефрите (или, более точно, «полная почечная ремиссия») в течение 6–12 мес от начала терапии может наблюдаться в 64–50% случаев, полная почечная ремиссия характеризуется нормализацией сывороточного креатинина, незначительной протеинурией ($\leq 0,2$ г за 24 ч), неизменным мочевым осадком и нормальным уровнем клубочковой фильтрации [18–21]. В большинстве исследований подтверждается факт развития почечной ремиссии после индукционного курса терапии массивными дозами ГК и циклофосфана [19–21]. В то же время в одном из последних исследований, посвященных этой теме, приводятся данные анализа течения волчаночного нефрита у 105 пациентов, госпитализированных в University College Hospital (Лондон) с 1978 по 2013 г., с длительностью наблюдения ≥ 5 лет. В результате почечная ремиссия длительностью ≥ 5 лет выявлена в 38,1%, а >15 лет – в 17% случаев, и развитие ремиссии достоверно не зависело от пола, возраста, этнической принадлежности, данных иммунологического исследования и терапии. *Неблагоприятный прогноз ассоциировался с нефритом IV морфологического класса* [22]. Эти данные открывают перспективы новых исследований и дискуссий по поводу влияния терапии на развитие ремиссии при СКВ. В данной статье авторы не ставили своей задачей анализировать терапию у пациентов, достигших ремиссии, этому вопросу будет посвящено отдельное сообщение, однако следует подчеркнуть, что продолжительность «почечной ремиссии» в огромной степени определяется правильно назначенной поддерживающей терапией, характер и продолжительность которой зависят как от квалификации врача, так и от тщательного мониторинга пациента. Достижение длительной ремиссии является основной задачей терапии СКВ, однако средства для достижения этой цели должны соответствовать более глобальной задаче: не допустить развития необратимых органных повреждений и сохранить достаточно высокое

качество жизни пациентов. Ремиссия должна в полной мере обеспечивать возможность социальной адаптации, включая учебу, работу, карьерный рост, создание семьи, которые считаются основными атрибутами качества жизни [23]. Хорошо известно, что в основе классической терапии СКВ лежит применение ГК и цитостатиков, длительный прием которых, даже в средних и низких дозах, приводит к развитию таких тяжелых органных повреждений, как катаракта, глаукома, остеопороз, сахарный диабет, поражение желудочно-кишечного тракта, атеросклероз и др. [24]. Ремиссия у пациента с СКВ с таким набором осложнений терапии вполне реальна – но какой ценой? Неотъемлемой частью современной парадигмы лечения СКВ является таргетная терапия ГИБП, высокоэффективными и не вызывающими повреждения жизненно важных органов. В реальной клинической практике в лечении СКВ используются два ГИБП – белимумаб и ритуксимаб [25–31]. Применение этих препаратов показано как для быстрого подавления высокой активности с развитием люпус-нефрита, поражения ЦНС, тромбоцитопении и васкулита (ритуксимаб) [29, 30], так и для достижения и поддержания ремиссии при поражении суставов кожи, серозных и слизистых оболочек (белимумаб) [25–28]. Назначение ритуксимаба в дебюте СКВ и комбинированное применение двух ГИБП открывают принципиально новые возможности для достижения ремиссии с минимальным риском развития необратимых органных повреждений [24, 26, 32].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533
- Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, et al. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus.* 2013;22:793-801. doi: 10.1177/0961203313491849
- Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients – what have we learned so far? *Lupus.* 2013 Oct;22(12):1225-31.
- 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. doi: 10.1191/096120301670679959
- Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):547-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209489
- Dubois EL. *Lupus Erythematosus.* 2nd ed. Los Angeles: University of Southern California Press; 1976. 243 p.
- 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
- Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41:1808-16. doi: 10.3899/jrheum.131137
- Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias 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 Mar;76(3):554-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519. Epub 2016 Nov 24.
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
- Heller CA, Schur PH. Serological and clinical remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1985 Oct;12(5):916-8.
- Drenkard C, Villa AR, Garcia-Padilla C, et al. Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:88-98. doi: 10.1097/00005792-199603000-00005
- Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005 Aug;32(8):1467-72.
- Medina-Quinones CV, Ramos-Merino L, Ruiz-Sada P, Isenberg D. Analysis of complete remission in systemic lupus erythematosus patients over a 32-year period. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jul;68(7):981-7. doi: 10.1002/acr.22774
- Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2117-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347
- Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Clinical remission and low disease activity have comparable outcomes over 10 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Jul 28. doi: 10.1002/acr.23720
- Aljohani R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Comparison of systemic lupus erythematosus (SLE) patients managed early after diagnosis in specialty versus community care clinics. *Clin Rheumatol.* 2017 Aug;36(8):1773-8. doi: 10.1007/s10067-017-3713-7
- Mok CC, Wong RW, Lau CS. Lupus nephritis in Southern Chinese patients: clinic-pathologic findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:315-23. doi: 10.1016/S0272-6386(99)70361-6
- Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46:995-1002. doi: 10.1002/art.10142
- Lee BS, Cho HY, Kim EJ, et al. Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single center's experience. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:222-31. doi: 10.1007/s00467-006-0286-0
- So MW, Koo BS, Kim YG, et al. Predictive value of remission status after 6 months induction therapy in patients with proliferative lupus nephritis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1399-405.
- Fernandes das Neves M, Irlapati RV, Isenberg D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1403-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev003
- 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.
- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jul;51(7):1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410
- Iaccarino L, Andreoli L, Bartoloni Bocci L, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun.* 2018;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004
- Kraaij T, Kamerling WA, de Rooij NM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
- Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus.* 2016 Jun;25(7):699-709.
- Doria A, Bass D, Schwarting A, et al. A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Aug;27(9):1489-98. doi: 10.1177/0961203318777634
- Beckwith H, Lightstone L. Rituximab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(3-4):250-4. doi: 10.1159/000368585
- Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018 Jul;5(2):118-26. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17096
- 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
- Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309