

## СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА У ДЕТЕЙ: ПРИМЕНЕНИЕ ФОРМАЛИЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ОПИСАНИЯ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ В РЕТРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

© Е.М. Кучинская, В.Г. Часнык, М.М. Костик

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Кучинская Е.М., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 35–43. doi: 10.17816/PED8535-43

Поступила в редакцию: 29.08.2017

Принята к печати: 17.10.2017

Системная красная волчанка (СКВ), дебютировавшая в детском возрасте, — мультиорганное заболевание с более тяжелым, чем у взрослых, течением. Индивидуальные сценарии заболевания исключительно разнообразны, вследствие чего подбор групп пациентов в контролируемые исследования затруднен и стандарты лечения не выработаны. Выбор препаратов для начальной и поддерживающей терапии с учетом степени агрессивности лечения, его длительности является решением лечащего врача. **Цель исследования** — определение характеристик индивидуального сценария СКВ у детей, достоверно влияющих на исход заболевания. **Материалы и методы.** Настоящее ретроспективное исследование включает 45 пациентов с СКВ с дебютом заболевания в возрасте от 4 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в СПбГПМУ. Для каждого пациента были описаны следующие характеристики: органное вовлечение на момент начала терапии, активность заболевания (согласно индексам SELENA-SLEDAI и ECLAM) на момент начала терапии и через 6 месяцев, характер начальной терапии; достижение нескольких видов ремиссии через 6 месяцев, обострения в периоде после индукции. **Результаты.** В данном исследовании связи органного вовлечения с характеристиками исхода немногочисленны, наиболее неблагоприятными прогностическими признаками являются поражение почек и ранний возраст дебюта. Среди лекарственных препаратов достоверные положительные связи с благоприятным исходом установлены для циклофосфида, внутривенного метилпреднизолона и мофетила микофенолата. Обнаружена также обратная связь исходной активности СКВ с наличием обострений после индукции. **Заключение.** Больше шансов на благоприятный исход (достижение ремиссии и отсутствие обострений после нее) имеет пациент с изначально более высокой степенью активности СКВ, получивший агрессивную начальную терапию (с высокими кумулятивными дозами циклофосфида, внутривенного метилпреднизолона, использованием мофетила микофенолата).

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; системная красная волчанка у детей; СКВ; SLEDAI; ECLAM; лечение СКВ; циклофосфамид.

## MEASURES IN ASSESSMENT OF PEDIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: AN EXPERIENCE OF RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

© Е.М. Kuchinskaya, V.G. Chasnyk, M.M. Kostik

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Kuchinskaya EM, Chasnyk VG, Kostik MM. Measures in assessment of pediatric systemic lupus erythematosus: an experience of retrospective observational study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):35-43. doi: 10.17816/PED8535-43

Received: 29.08.2017

Accepted: 17.10.2017

Systemic lupus erythematosus in children (juvenile-onset SLE, jSLE) is a multisystemic disease with an unpredictable course and a more severe phenotype compared to adults. The patterns of jSLE are extremely heterogeneous, so an enrollment to controlled studies may be rather complicated. Due to this problem and some additional ones, there are no standards for treatment of jSLE yet. The attending physician is fully responsible for the induction and maintenance therapeutical options including durability and aggressiveness. **Objectives:** finding of jSLE individual course's features prognostically connected with the disease outcome. **Methods:** 45 children admitted to the SPbGPMU hospital with the systemic lupus erythematosus diagnosed at the age of 4-17 years were enrolled in this retrospective study. Primary SLE manifestations, the activity of disease according to SELENA-SLEDAI and ECLAM scales during initial treatment period and flares after it, the fact of remission achievement in 6 months were evaluated in each patient. **Results:** a few organ involvements were considered to be connected with outcome's characteristics, for example lupus nephritis and early disease onset are unfavorable predictive factors. The positive connection of favorable outcome with cyclophosphamide, intravenous methylprednisolone and mycophenolate mofetil was found; the negative connection between initial disease

activity and flares after induction treatment was also noticed. **Conclusion:** the patient with initially high disease activity treated aggressively with high cumulative doses of cyclophosphamide, intravenous methylprednisolone and mycophenolate mofetil has more chances of the favorable outcome (the achievement of remission without further flares).

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; systemic lupus erythematosus in children; SLE; SLEDAI; ECLAM; SLE treatment; cyclophosphamide; methylprednisolone; mycophenolate mofetil.

## ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) дебютирует в детском возрасте у 10–20 % пациентов. Когортные исследования последних десятилетий, несмотря на отличия в дизайне, свидетельствуют о том, что течение СКВ, дебютировавшей в детстве, имеет тенденцию к более тяжелому, по сравнению со старшим возрастом, течению, с более высокими показателями активности заболевания и степени органических повреждений [1–3].

Значимо различается частота встречаемости определенных органических вовлечений и клинических проявлений для взрослых и детей различных возрастных групп; также есть различия в частоте применения различных препаратов, модифицирующих активность заболевания: в целом дети получают более агрессивное лечение [6]. В настоящее время стандартов лечения СКВ у детей не существует.

Количество рандомизированных исследований с качественным дизайном, посвященных СКВ у детей, невелико, поэтому основной источник данных — исследования взрослой популяции. Кроме того, из-за большого разнообразия индивидуальных сценариев течения СКВ существуют сложности с подбором в исследования однородных групп; поэтому полученные результаты и следующие из них рекомендации, как правило, касаются определенного органического вовлечения (например, лечения люпус-нефрита или поражения ЦНС) или же осложнений заболевания (синдром макрофагальной активации) [3]. Выбор же терапии с учетом множества индивидуальных факторов, включающих сочетание вовлечений, возраст, наследственность, общую агрессивность течения заболевания, прогноз и риск обострения в ремиссии, остается прерогативой лечащего врача.

Данное исследование представляет собой попытку работы с нарочито разнородной группой пациентов, ставшей возможной благодаря использованию формальных методов описания заболевания.

*Цель исследования* — определить характеристики индивидуального сценария СКВ у детей, достоверно влияющие на исход заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование было включено 45 пациентов с различными формами СКВ с дебю-

том заболевания в возрасте от 4 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении № 3 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ. Диагноз СКВ устанавливался на основании критериев ACR1997 г. Для каждого пациента были описаны органические вовлечения дебюта и лабораторные (включая иммунологические) характеристики на момент начала терапии. Для ограничения временных рамок было введено понятие начальной терапии (индукции ремиссии), традиционно употребляющееся в рекомендациях по лечению волчаночного нефрита, средний срок терапии индукции составлял 6 месяцев [5].

Для оценки активности заболевания использовались индексы активности SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Индекс активности системной красной волчанки) в модификации SELENA SLEDAI и ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement, Европейская согласованная шкала активности СКВ). Оценка проводилась на момент начала и окончания терапии индукции.

Терапия описывалась кумулятивными дозами циклофосфамида и внутривенного метилпреднизолона (пульс-терапия) в расчете на м<sup>2</sup> поверхности тела и кг массы соответственно, количеством доз внутривенного иммуноглобулина и ритуксимаба, а также фактом применения прочих препаратов, контролирующих активность заболевания (микофенолата мофетил, оральные глюкокортикостероиды, азатиоприн, гидроксихлорохин).

В качестве показателей эффективности терапии использовалось достижение ремиссии SLEDAI (как в клинко-лабораторном, так и в клиническом варианте), клиническая ремиссия ECLAM, минимальное клинически значимое улучшение баллов активности (–7 баллов для SELENA SLEDAI и –3 балла для ECLAM) [9], а также наличие обострений заболевания после периода начальной терапии, согласно индексу SFI в период, доступный наблюдению.

## СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Статистический анализ выполнен при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel. Для поиска корреляций клинко-лабораторных характеристик как между собой, так

и с показателями эффективности терапии применялся коэффициент ранговых корреляций Спирмена. Достоверность различий между независимыми группами, сформированных согласно наличию корреляций, проверялась с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни, а для категориальных величин — с помощью двустороннего точного критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди включенных в исследование пациентов преобладали девочки (84,4 %). Медиана возраста дебюта составила 13 лет; самому младшему пациенту на момент начала заболевания было 4 года, самому старшему — 17 лет. Самыми частыми органами вовлечения было поражение кожи и слизистых (71,1 %) и артрит (55,6 %); самой частой (после ан-

тинуклеарного фактора и антител к дсДНК) лабораторной находкой — анемия (51,1 %)

Большинство пациентов (80 %) в период начальной терапии получали оральные кортикостероиды. Оценка эффективности терапии проводилась в среднем через 6 месяцев — в визит, ближайший к этому сроку. Исключение составила одна пациентка, умершая в первый месяц наблюдения вследствие крайне высокой активности СКВ.

От 12 до 21 пациента (при оценке по двум разным шкалам активности) в результате лечения достигли ремиссии. У 13 пациентов (28,9 %) после периода начальной терапии (учитывался весь период, доступный наблюдению) отмечались обострения заболевания. Подробная демографическая характеристика исследуемой популяции приведена в таблице 1.

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак		n (%)	Признак	n (%)
Всего		45 (100)	АНФ	44 (97,8)
Пол женский		38 (84,4)	А/т к дсДНК	36 (80)
Клинические проявления	Кожа/слизистые	32 (71,1)	А/т к SS-A/SS-B	9 (20)
	Алопеция	8 (17,8)	Анти-Sm а/т	12 (26,7)
	Артрит	25 (55,6)	А/т к RiboP	3 (6,7)
	Серозит	8 (17,8)	А/т к нуклеосомам	15 (33,3)
	Нефрит	13 (28,9)	А/т к гистонам	6 (13,3)
	Поражение легких	8 (17,8)	А/т к кардиолипину и $\beta_2$ -гликопротеину	15 (33,3)
	Миокардит	10 (22,2)	Ревматоидный фактор	8 (17,8)
	Гепато/спленомегалия	10 (22,2)	Гипокомplementемия	11 (24,4)
	Миозит	4 (8,9)	Анемия	23 (51,1)
	Поражение ЦНС	16 (35,6)	Тромбоцитопения	10 (22,2)
	Лимфаденопатия	8 (17,8)	Лейкопения	15 (33,3)
	Поражение ЖКТ	6 (13,3)	Лимфопения	4 (8,9)
	Синдром Рейно	6 (13,3)	Терапия	
	Кожный васкулит	11 (24,4)	• пульс-терапия метилпреднизолоном	29 (64,4)
	Тромбозы	7 (15,6)	• циклофосфамид	24 (53,3)
	«Сухой» синдром	6 (13,3)	• гидроксихлорохин	27 (60)
	Лихорадка	26 (57,8)	• мофетила микофенолат	14 (31,1)
			• азатиоприн	6 (13,3)
			• метотрексат	7 (15,6)
			• пероральные кортикостероиды	36 (80)
			• ритуксимаб	9 (20)
Исходы:			Возраст дебюта, лет	Med (25–75 %)
• клиничко-лабораторная ремиссия SLEDAI		12 (26,7)	От дебюта до начала лечения, месяцев	13,0 (10,0–14,0)
• клиническая ремиссия SLEDAI		19 (42,2)	От начала терапии до момента оценки результата	5,0 (3,0–12,0)
• клиническая ремиссия ECLAM		21 (46,7)	Время наблюдения после окончания начальной	
• значимое изменение балла SLEDAI		19 (42,2)	терапии, мес:	6,0 (5,99–6,0)
• значимое изменение балла ECLAM		24 (53,3)	а) до первого обострения	7,0 (4,0–20,0)
• обострения после периода начальной		13 (28,9)	б) длительность наблюдения при отсутствии	18,0 (5,0–28,5)
терапии			обострений	
• смерть в период начальной терапии		1 (2,2)		

Таблица 2

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для показателей эффективности начальной терапии ( $n = 45$ ). Отмеченные значения статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Показатели	Обострения после индукции	Клиническая ремиссия SLEDAI	Клинико-лабораторная ремиссия SLEDAI	Клиническая ремиссия ECLAM	Значимое улучшение по SLEDAI	Значимое улучшение по ECLAM
Возраст дебюта	−0,26	0,30	0,34	0,31	0,25	0,37
Поражение кожи	−0,03	−0,25	−0,39	0,01	0,15	−0,01
Серозит (плеврит/перикардит)	−0,04	−0,16	−0,02	−0,09	0,31	0,09
Нефрит	0,03	−0,35	−0,27	−0,40	0,05	0,10
Гепато/спленомегалия	0,37	−0,13	−0,20	−0,18	0,08	−0,04
Анти-Sm-антитела	−0,05	0,20	0,09	0,34	−0,11	0,16
Кожный васкулит	0,32	0,04	−0,11	−0,01	0,04	−0,19
Поражение ЦНС	−0,17	0,21	0,18	0,05	0,30	0,32
Анемия	−0,26	0,30	0,29	0,11	0,21	0,24
Лимфопения	−0,03	0,05	−0,01	0,02	0,37	0,14
Пульс-терапия метилпреднизолоном	−0,24	0,26	0,24	0,14	0,35	0,42
Кумулятивная доза пульс-терапии метилпреднизолоном	−0,22	0,32	0,29	0,19	0,39	0,42
Циклофосфамид в/в	−0,39	0,35	0,36	0,25	0,53	0,38
Кумулятивная доза циклофосфамида	−0,40	0,28	0,33	0,21	0,56	0,33
Микофенолата мофетил	−0,30	0,33	0,21	0,11	0,36	0,41
Преднизолон <i>per os</i>	−0,05	0,31	0,18	0,24	0,20	0,20
Балл SLEDAI перед индукцией	−0,33	−0,06	−0,03	0,02	0,66	0,42
Балл ECLAM перед индукцией	−0,29	0,09	0,18	0,09	0,54	0,63
Клиническая ремиссия ECLAM	−0,40	0,73	0,44	1,00	0,28	0,52
Значимое улучшение по SLEDAI	−0,45	0,27	0,30	0,28	1,00	0,53
Значимое улучшение по ECLAM	−0,48	0,44	0,36	0,52	0,53	1,00

Для оценки связи показателей внутри исследуемой группы применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Все характеристики, коррелирующие с показателями эффективности терапии, были внесены в таблицу 2, после чего значимость различий в группах, образованных разделением пациентов по значениям этих показателей, была проверена методами дисперсионного анализа (табл. 3, 4). Взаимные корреляции различных показателей ремиссии проверке не подвергались по причине их самоочевидности.

Фактором, прогностически значимо неблагоприятным для достижения двух из трех видов ремиссии (клиническая ремиссия SLEDAI и клиническая ремиссия ECLAM), по результатам анализа является (вполне ожидаемо) поражение почек. Другие характеристики вовлечений дебюта среди прогностически значимых факторов представлены скудно и отмечаются спорадически. Так, для возникновения

обострений после периода начальной терапии значимым представляется наличие гепато- и/или спленомегалии в дебюте. Из других клинико-лабораторных характеристик прогностически благоприятными считаются лимфопения и наличие анти-Sm-антител и лихорадка, а прогностически неблагоприятной характеристикой — поражение кожи.

Группы пациентов, достигнувших клинико-лабораторной ремиссии SLEDAI и клинической ремиссии ECLAM, дебютировали в значимо старшем возрасте (для клинической ремиссии SLEDAI такая корреляция прослеживается, но статистической значимости не достигает). Это может быть связано как с «нестандартностью» течения СКВ у детей младшего возраста, так и с более длинным периодом наблюдения до достижения 18 лет.

Результаты анализа показали статистически значимую связь обострений после индукции с исходным баллом активности заболевания по шкале

Таблица 3

Сравнения независимых групп: *U*-критерий (для количественных переменных). Отмеченные значения статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Показатели	Обострения после индукции		Без обострений после индукции		<i>p</i>
	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	
Кумулятивная доза циклофосфамида	13	0,0 (0,0–0,0)	32	2471,0 (0,0–4066,5)	0,009
Балл SLEDAI перед индукцией	13	6,0 (4,0–13,0)	32	14,0 (7,0–18,0)	0,03
	Клиническая ремиссия SLEDAI достигнута		Клиническая ремиссия SLEDAI не достигнута		<i>p</i>
	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	
Возраст дебюта	19	13,0 (10,0–15,0)	26	12,0 (9,0–13,0)	0,05
Кумулятивная доза пульс-терапии метилпреднизолоном	19	75,0 (30,0–166,0)	26	14,5 (0,0–42,0)	0,03
	Клинико-лабораторная ремиссия SLEDAI достигнута		Клинико-лабораторная ремиссия SLEDAI не достигнута		<i>p</i>
	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	
Возраст дебюта	12	14,0 (12,5–15,0)	33	12,0 (10,0–13,0)	0,02
Кумулятивная доза циклофосфамида	12	2967,5 (1000,0–4466,5)	33	0,0 (0,0–3000,0)	0,03
	Клиническая ремиссия ECLAM достигнута		Клиническая ремиссия ECLAM не достигнута		<i>p</i>
	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	
Возраст дебюта	21	13,0 (10,0–15,0)	24	12,0 (9,0–13,0)	0,04
	Значимое улучшение по SLEDAI		Незначимое улучшение/отсутствие улучшения по SLEDAI		<i>p</i>
	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	
Кумулятивная доза пульс-терапии метилпреднизолоном	19	75,0 (20,0–188,0)	26	12,0 (0,0–51,0)	0,01
Кумулятивная доза циклофосфамида	19	3175,0 (1660,0–4666,0)	26	0,0 (0,0–400,0)	0,0002
Балл SLEDAI перед индукцией	19	17,0 (14,0–22,0)	26	6,0 (4,0–8,0)	0,00001
Балл ECLAM перед индукцией	19	6,0 (4,0–6,0)	26	2,5 (2,0–4,0)	0,0003
	Значимое улучшение по ECLAM		Незначимое улучшение/отсутствие улучшения по ECLAM		<i>p</i>
	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	<i>n</i>	$M_e$ (IQR)	
Возраст дебюта	24	13,0 (11,0–15,0)	21	12,0 (9,0–13,0)	0,02
Кумулятивная доза пульс-терапии метилпреднизолоном	24	72,0 (25,0–178,0)	21	0,0 (0,0–36,0)	0,005
Кумулятивная доза циклофосфамида	24	2471,0 (0,0–4066,0)	21	0,0 (0,0–400,0)	0,03
Балл SLEDAI перед индукцией	24	15,0 (8,0–18,0)	21	6,0 (4,0–14,0)	0,006
Балл ECLAM перед индукцией	24	5,5 (4,0–6,0)	21	2,0 (2,0–4,0)	0,00003

Таблица 4

Сравнения независимых групп: двусторонний точный критерий Фишера (для качественных переменных). Отмеченные значения статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Показатели		Обострения после индукции		
		Без обострений	Обострения	Fisher exact p, two-tailed
Гепато/спленомегалия	Нет	28	7	0,02
	Да	4	6	
Кожный васкулит	Нет	27	7	0,05
	Да	5	6	
Циклофосфамид в/в	Нет	11	10	0,02
	Да	21	3	
Микофенолата мофетил	Нет	19	12	0,04
	Да	13	1	
Клиническая ремиссия ECLAM	Нет	13	11	0,01
	Да	19	2	
Значимое улучшение по баллу SLEDAI	Нет	14	12	0,003
	Да	18	1	
Значимое улучшение по баллу ECLAM	Нет	10	11	0,002
	Да	22	2	
		Клиническая ремиссия SLEDAI		
		Не достигнута	Достигнута	Fisher exact p, two-tailed
Нефрит	Нет	15	11	0,02
	Да	17	2	
Анемия	Нет	16	6	0,07
	Да	10	13	
Циклофосфамид в/в	Нет	16	5	0,03
	Да	10	14	
Микофенолата мофетил	Нет	20	11	0,2
	Да	6	8	
Преднизолон <i>per os</i>	Нет	8	1	0,06
	Да	18	18	
		Клинико-лабораторная ремиссия SLEDAI		
		Не достигнута	Достигнута	Fisher exact p, two-tailed
Поражение кожи	Нет	6	7	0,02
	Да	27	5	
Циклофосфамид в/в	Нет	19	2	0,02
	Да	14	10	
		Клиническая ремиссия ECLAM		
		Не достигнута	Достигнута	Fisher exact p, two-tailed
Нефрит	Нет	13	19	0,01
	Да	11	2	
Анти-Sm-антитела	Нет	21	12	0,04
	Да	3	9	



Продолжение табл. 4

Показатели		Обострения после индукции		
		Без обострений	Обострения	Fisher exact p, two-tailed
		Улучшение по SLEDAI		
		Незначимое/отсутствует	Значимое	Fisher exact p, two-tailed
Серозит (плеврит/перикардит)	Нет	24	13	0,05
	Да	2	6	
Поражение ЦНС	Нет	20	9	0,06
	Да	6	10	
Лимфопения	Нет	26	15	0,03
	Да	0	4	
Пульс-терапия метилпреднизолоном	Нет	13	3	0,03
	Да	13	16	
Циклофосфамид в/в	Нет	18	3	0,001
	Да	8	16	
Микофенолата мофетил	Нет	21	10	0,06
	Да	5	9	
		Улучшение по ECLAM		
		Незначимое/отсутствует	Значимое	Fisher exact p, two-tailed
Поражение ЦНС	Нет	17	12	0,06
	Да	4	12	
Пульс-терапия метилпреднизолоном	Нет	12	4	0,006
	Да	9	20	
Циклофосфамид в/в	Нет	14	7	0,02
	Да	7	17	
Микофенолата мофетил	Нет	18	13	0,03
	Да	3	11	

SELENA SLEDAI; при этом она не положительная, как можно было бы ожидать, а отрицательная. При дальнейшем анализе выявляется, что клинически значимое улучшение по шкалам SELENA SLEDAI и ECLAM также связано с исходно более высокими баллами активности, но здесь играют свою роль методики подсчета — исходно низкий балл меняется не так сильно, как высокий. У больных с индуцированной клинической ремиссией ECLAM обострения отмечаются значимо реже.

Из лекарственных препаратов показатели эффективности терапии связаны (в различных сочетаниях и с различной степенью значимости) только с микофенолатом мофетила, циклофосфамидом и внутривенным метилпреднизолоном (для двух последних препаратов связь прослеживается как с фактом применения, так и с кумулятивной дозой). Другие препараты с показателями эффективности терапии значимо не коррелируют.

Таким образом, если в качестве цели терапии рассматривать достижение ремиссии или улучшения по шкале SLEDAI, значимую роль играет кумулятивная доза циклофосфамида, с меньшей степенью значимости — количество «пульсов» метилпреднизолона, применение микофенолата мофетила, но не другая терапия. Если же критерием эффективности терапии считать отсутствие обострений, то лучшими шансами на подобный исход будет обладать ребенок с исходно высокой активностью заболевания, получивший агрессивную начальную терапию с применением циклофосфамида (с меньшей степенью значимости — микофенолата мофетила), у которого была индуцирована клиническая ремиссия (при оценке по шкале ECLAM).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гетерогенность клинико-лабораторных проявлений СКВ ограничивает применение принципа

treat-to-target — «лечение до достижения цели», хорошо зарекомендовавшего себя для других системных заболеваний (например, для ревматоидного артрита). Согласно рекомендациям международной рабочей группы целью терапии СКВ у взрослых должна быть клиническая ремиссия или, если ремиссия не достигнута, — минимально возможная активность заболевания, оцененная с помощью валидированного индекса (или органоспецифических маркеров — например, степени протеинурии) [10]. При этом единого определения ремиссии для СКВ не выработано. Согласно рекомендациям группы DORIS ремиссия представляет собой длительное состояние (при этом конкретные сроки не указаны) [11]; в определении ремиссии используются валидированные индексы (рассматриваются следующие: клинические показатели SLEDAI = 0; BILAG 2004 — только значения D или E; клинические показатели ECLAM = 0). При этом уточняется, что вопрос значимости позитивной серологии СКВ в определении ремиссии (для шкалы SLEDAI это гипокомплементемия и антитела к дсДНК, для ECLAM — только гипокомплементемия) не решен и требует дальнейшего рассмотрения.

В нашем исследовании использовались два варианта ремиссии SLEDAI — без учета серологии (клиническая ремиссия) и клинико-лабораторная ремиссия (SLEDAI = 0). В ремиссии ECLAM гипокомплементемия не учитывалась. Так как «минимально возможное достижимое» значение индексов не определено, использовались минимальные клинически значимые изменения индекса [9].

Отсутствие обострений также рассматривается международной группой как цель терапии СКВ; при этом сроки и объем поддерживающей терапии определены в рекомендациях только для люпус-нефрита [7], для прочих органных вовлечений этот вопрос остается на усмотрение лечащего врача. По причине трудности обработки данных о поддерживающей терапии (с учетом комбинаций препаратов, сроков, доз, часто встречающихся нарушений комплаенса) мы решили рассмотреть в качестве предикторов обострений исходы начальной терапии.

В настоящее время преимущества подхода treat-to-target не доказаны контролируемыми исследованиями; осуществлению данной стратегии препятствует не только индивидуальность сценария заболевания, но и ограниченный выбор медикаментов, доступных лечащему ревматологу [8].

Высокая токсичность самых эффективных из них (цитостатиков, парентерального метилпреднизолона) ассоциирована с необратимыми органными повреждениями, длительный контроль которых у детей и подростков затруднен (как правило,

вследствие перехода во взрослую сеть учреждений здравоохранения). Поэтому агрессивная терапия без учета индивидуальных особенностей течения СКВ у ребенка хотя и привлекательна в плане достижения ремиссии и контроля обострений, но в более отдаленной перспективе может иметь тяжелые и малопредсказуемые последствия. Следовательно, перспективными являются как поиски надежных органоспецифических маркеров активности заболевания, так и разработка индивидуализированной терапии с использованием современных генно-инженерных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Костик М.М., Снегирева Л.С., Дубко М.Ф., и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: Клинико-диагностические алгоритмы // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 14–20. [Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF, et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013;3:14-20. (In Russ.)]
2. Костик М.М., Кучинская Е.М., Абдурегимова Ф.Н., и др. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 295–300. [Kostik MM, Kuchinskaya EM, Abduragimova FN, et al. Experience in Rituximab Administration in Children with Systemic Lupus Erythematosus: a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016;15(3):295-300. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567.
3. Кучинская Е.М., Костик М.М., Часнык В.Г. Современные основы формализованного описания течения системной красной волчанки у детей // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 68–80. [Kuchinskaya EM, Kostik MM, Chasnyk VG. Measures in assessment of pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr*. 2017;8(2):68-80. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8268-80.
4. Arici ZS, Batu ED, Ozen S. Reviewing the Recommendations for Lupus in Children. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:17-30. doi: 10.1007/s11926-014-0489-5.
5. Bertsias 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(11):1771-1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
6. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):556-562. doi: 10.1002/art.23204.



7. Group KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;2:139-274.
8. Mok CC. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: are we there yet? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(5):675-680. doi: 10.1586/17512433.2016.1146589.
9. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6):99-104.
10. 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(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
11. Van Vollenhoven RF, Voskuyl A, Morand E. Remission in SLE: closing in on the target. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2103-2106. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208231.

## ◆ Информация об авторах

Екатерина Михайловна Кучинская — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kuchinskaya.link@gmail.com.

Вячеслав Григорьевич Часнык — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: chasnyk@list.ru.

Михаил Михайлович Костик — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

## ◆ Information about the authors

Ekaterina M. Kuchinskaya — Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: kuchinskaya.link@gmail.com.

Vyacheslav G. Chasnyk — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: chasnyk@list.ru.

Mikhail M. Kostik — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.