



Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки

Т.А. Панафикина¹, Т.В. Попкова¹, Е.А. Асеева¹, А.М. Ли́ла^{1, 2}

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: на основании современных данных по эпидемиологии проанализировать степень влияния генетических факторов и окружающей среды на возникновение системной красной волчанки (СКВ); рассмотреть бессимптомный и клинический периоды болезни; оценить активность заболевания, органические повреждения, коморбидные состояния; рассмотреть пути совершенствования диагностики и лечения СКВ.

Основные положения. В последние годы увеличилась заболеваемость СКВ. Многообразие клинических проявлений, волнообразное течение с чередованием ремиссий и обострений делают это заболевание одним из наиболее трудных для диагностики, лечения и оценки эффективности терапии. Ввиду отсутствия в настоящее время диагностических критериев постоянно совершенствуются классификационные критерии. Несмотря на то что половина больных дебютирует с низкой активностью СКВ, в дальнейшем болезнь прогрессирует, поражая многие органы и системы. Около 70% пациентов не достигают длительной ремиссии заболевания, что требует улучшения схем лечения, в которые будут включены иммуносупрессивная и биологическая терапии.

Заключение. Отсутствие методов для ранней диагностики и прогнозирования болезни продолжает оставаться одной из центральных проблем в современной ревматологии. Разработка рекомендаций по лечению и их внедрение в клиническую практику могут улучшить результаты терапии этого заболевания и его исход.

Ключевые слова: системная красная волчанка, эпидемиология, критерии European League Against Rheumatism/American College of Radiology 2019, активность, волчаночный нефрит.

Вклад авторов: Панафикина Т.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Попкова Т.В. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Асеева Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Ли́ла А.М. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3).

Для цитирования: Панафикина Т.А., Попкова Т.В., Асеева Е.А., Ли́ла А.М. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 40–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50



A Modern Approach to the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus

T.A. Panafidina¹, T.V. Popkova¹, E.A. Aseeva¹, A.M. Lila^{1, 2}

¹ V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Objective: Using available information on epidemiology, to analyse the impact from genetic factors and environment on development of systemic lupus erythematosus (SLE); to discuss asymptomatic and clinical periods of the disease; to assess the intensity of the disease, organ damages, comorbidities; to discuss the ways to improve SLE diagnosis and management.

Key Points. The number of SLE cases has grown recently. The magnitude of clinical manifestations, cycles with remissions and aggravation make this disease one of the most difficult to diagnose, manage and assess therapy efficiency. As there are no diagnostic criteria for

Панафикина Татьяна Александровна (**автор для переписки**) — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 9790-8158. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>. E-mail: panafidina@inbox.ru

Попкова Татьяна Валентиновна — д. м. н., заведующая лабораторией системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 2664-3965. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>. E-mail: popkovatv@mail.ru

Асеева Елена Александровна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 6616-3029. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>. E-mail: aseeva.ea@rheumatolog.su

Ли́ла Александр Михайлович — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. Заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7287-8555. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>. E-mail: amlila@mail.ru

the disease, classification criteria are improved constantly. Despite the fact that the onset of the disease in half of patients is with low SLE intensity, later the disease progresses and affects several organs and systems. About 70% of patients failed to have a long-lasting remission; therefore, therapy protocols should be improved and should include immunosuppression and biological therapy.

Conclusion. One of the burning issues in the modern rheumatology is lack of methods for early diagnosis and prognosis of the disease. Development and practical implementation of therapy recommendations can improve the therapy results and disease outcome.

Keywords: systemic lupus erythematosus, epidemiology, criteria of the European League Against Rheumatism/American College of Radiology 2019, intensity, lupus nephritis.

Contributions: Panafidina, T.A. — review of latest thematic publications, text of the article; Popkova, T.V. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Aseeva, E.A. — review of latest thematic publications, text of the article; Lila, A.M. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The authors did not receive any compensation, lectures or grants for the study. The study was conducted as a part of the fundamental topic “Development of methods for individualised management of rheumatic diseases with comorbidities” (AAAA-A19-119021190151-3).

For citation: Panafidina T.A., Popkova T.V., Aseeva E.A., Lila A.M. A Modern Approach to the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 40–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра [1, 2]. В патогенезе СКВ участвуют как врожденные, так и приобретенные иммунные реакции. Взаимодействие генов с факторами окружающей среды приводит к многочисленным иммунологическим изменениям, результатом которых являются иммунные реакции против аутологических нуклеиновых кислот. Аутоантитела и отложение иммунных комплексов могут повреждать ткани в почках, сердце, сосудах, центральной нервной системе, коже, легких, мышцах и суставах.

Заболевание начинается с доклинической бессимптомной фазы, характеризующейся появлением антинуклеарных антител/антинуклеарного фактора (АНА/АНФ), общих для аутоиммунных заболеваний, в последующем — высокоспецифичных для СКВ: антител к двуспиральной ДНК (анти-дс-ДНК), к Смит/Smith антигену (анти-Sm), антифосфолипидных антител (аФЛ) [3] (рис. 1). Ретроспективный анализ показал, что позитивные уровни АНА определяются за 10 лет до верификации диагноза у 47% пациентов с СКВ, аФЛ — за 7,6 года (в среднем за 3 года) у 18%, анти-дс-ДНК — за 2,5 года у 55%, анти-Sm — за несколько месяцев до диагностированной болезни [4–7].

Период развернутой клинической картины отличается волнообразным течением: чередованием обострений («вспышек») и низкой активности/ремиссий. Частые обостре-

ния, которые оценивают с помощью индексов активности СКВ [8], вызванные аутоиммунным воспалением, терапия СКВ и сопутствующие заболевания (инфекции, ранний атеросклероз, злокачественные новообразования) приводят к накоплению необратимых повреждений различных органов (измеряют индексом повреждения по шкале Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index, SLICC) [9] (см. рис. 1). Эффективная и ранняя терапия, уменьшающая активность заболевания или приводящая к ремиссии, не только снижает частоту и тяжесть обострений, но и минимизирует связанные с ними повреждения [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последние 40 лет участились случаи СКВ, что может быть связано с совершенствованием диагностики, результаты которой колеблются в пределах от 0,3 до 31,5 случая на 100 тысяч человек в год. Распространенность заболевания во всем мире приблизилась к 50–100 случаям на 100 тысяч человек среди взрослого населения [3]. В Российской Федерации распространенность СКВ составляет 9,0–20,6 случая на 100 тысяч человек в зависимости от региона, а заболеваемость — 0,3–1,6 случая на 100 тысяч человек среди всего населения страны [10]. Среди заболевших СКВ преобладают женщины молодого и среднего возраста, что по отношению к пациентам мужского пола составляет 10:1, — это преимущественно больные с легкой степенью активности заболевания в дебюте (рис. 2) [11]. Однако со временем болезнь прогрессирует, так что число пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью активности заболевания становится приблизительно одинаковым (около трети в каждой категории) (рис. 3) [12].

Рис. 1. Течение системной красной волчанки на фоне стандартной терапии и применения стратегии «лечения до достижения цели» [3]

Fig. 1. Systemic lupus erythematosus: standard therapy and “treat to target” [3]

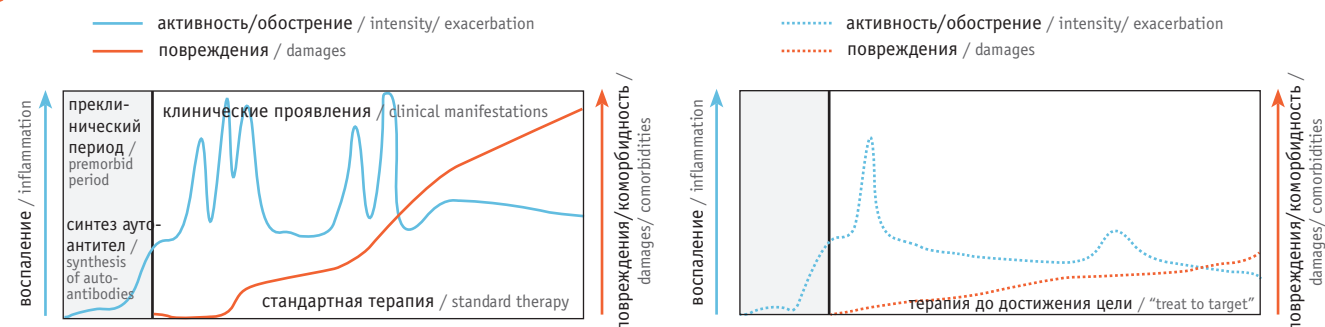


Рис. 2. Активность системной красной волчанки в дебюте заболевания [11]
Fig. 2. Intensity of systemic lupus erythematosus at onset of the disease [11]

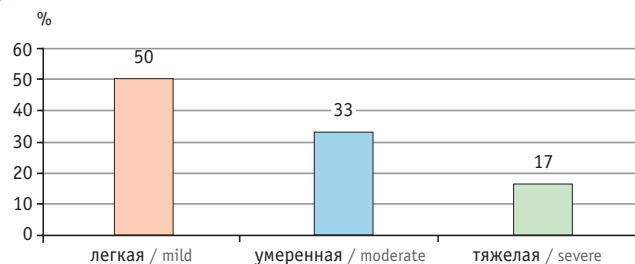
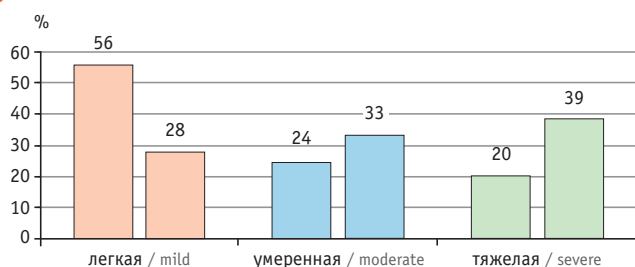


Рис. 3. Активность системной красной волчанки в дебюте и по мере прогрессирования болезни [12].
Примечание: первый столбец в каждой группе отражает частоту определенной степени активности заболевания в дебюте, второй — по мере прогрессирования болезни
Fig. 3. Intensity of systemic lupus erythematosus at onset and with progression of the disease [12].

Note. The first column in each group shows the rate of intensity of a certain disease at onset; the second column is intensity with progression of the disease



Тяжесть СКВ варьирует в зависимости от этнической принадлежности и, как правило, тяжелее протекает у пациентов африканского и латиноамериканского происхождения [3].

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ГЕНЕТИКИ

К факторам окружающей среды, запускающим патогенез СКВ, относят ультрафиолетовое облучение, курение, наркотики и некоторые лекарственные препараты (известно около 118 наименований: эстрогены, прокаинамид, гидралазин, сульфасалазин и др.) [13]. Так, курение ассоциировано с гиперпродукцией анти-дс-ДНК и аФЛ, а терапия ингибиторами ФНО- α — с анти-дс-ДНК [14–16]. Патогенетическая роль эстрогенов связана с их способностью влиять на гуморальные реакции: они стимулируют пролиферацию В-клеток и продукцию антител и одновременно оказывают ингибирующий эффект на пролиферативную активность Т-клеток [17, 18].

В настоящее время признана полигенная аддитивная модель семейной агрегации аутоиммунных заболеваний и, в частности, СКВ. Согласно общенациональному исследованию, проведенному на Тайване, относительный риск развития СКВ среди близнецов равен 316, среди братьев и сестер — 24, среди родителей — 11, среди детей — 14, и даже среди неродственных супругов он составляет 4. Конкордантность в отношении заболевания у монозиготных близнецов равна 25%, вклад генетически детерминирован-

ной наследуемости в развитие СКВ определен на уровне 44%, «семейных» общих факторов окружающей среды — на уровне 26%, необщих факторов окружающей среды — на 30% [19–21]. Относительный риск СКВ при наличии у родственников первой линии других аутоиммунных заболеваний колеблется от 5,87 для болезни Шегрена, 5,40 для системной склеродермии, 2,66 для ревматоидного артрита, 2,58 для рассеянного склероза, 1,68 для СД 1 типа до 1,39 для воспалительных заболеваний кишечника. Эти данные могут быть основой для определения генетической закономерности (или ее отсутствия) развития аутоиммунных заболеваний. Возможно, наличие редких генетических вариаций в сигнальном пути Т-клеточных рецепторов является общим знаменателем для существующей семейной агрегации [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: «БОЛЬШИЕ И МАЛЫЕ»

В отличие от других аутоиммунных заболеваний, таких как СД 1 типа, рассеянный склероз, тиреодит Хашимото, характеризующихся органоспецифичностью, при СКВ отмечают системное поражение органов и тканей, многообразие клинических проявлений. Болезнь может дебютировать одним или двумя симптомами, однако для СКВ характерно полиорганное поражение, ввиду которого страдают кожа, слизистые, опорно-двигательный аппарат, легкие, почки, сердечно-сосудистая и нервная системы. Клинические проявления существенно варьируют у разных больных и в разные периоды заболевания. Течение СКВ волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений, при которых возможно вовлечение в патологический процесс новых органов и систем.

В таблице 1 представлены характер и частота клинических проявлений при СКВ в европейской когорте, согласно данным D. Nicolopoulos и соавт. [22], и собственные данные ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

У кавказоидов самыми частыми клиническими проявлениями СКВ являются острое поражение кожи, артрит, лейкопения, нефрит и лихорадка. Поражения органов, не входящие в критерии СКВ (например, альвеолит, васкулит, люпус-гепатит), встречаются у 19% больных. Пациенты детского и пожилого возраста имеют свои особенности. Ювенильная СКВ характеризуется острым и более тяжелым течением с лихорадкой (46%), поражением почек (42%) и нервной системы (17%) [22]. Дебют СКВ в пожилом возрасте ассоциируется с поражением сердечно-сосудистой системы, серозитом, синдромом Шегрена. Тяжелые формы нефрита и вовлечение нервной системы редки. Характерны высокие значения индекса повреждения SDI, частоты коморбидных состояний и инфекционных осложнений [23].

Диагноз СКВ является клиническим, но требующим обязательного лабораторного подтверждения с определением АНФ и высокоспецифических биомаркеров: аутоантител (анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ) и гипокомplementемии. Верификацию диагноза, лечение и мониторинг должен осуществлять ревматолог.

Постоянно совершенствуются критерии диагностики СКВ, позволяющие своевременно установить верный диагноз и назначить адекватное лечение, что является основой повышения продолжительности и качества жизни больных. В 2019 году European League Against Rheumatism (EULAR) и American College of Radiology (ACR) опубликовали новые классификационные критерии СКВ (табл. 2) [24, 25], превосходящие по чувствительности и специфичности те критерии,

Частота поражения органов при системной красной волчанке
The rate of organ damage in systemic lupus erythematosus

Клинические проявления / Clinical symptoms	Частота / Prevalence, %	
	Европейская когорта / European cohort [22] (n = 555)	ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» / V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology (n = 115)
Конституциональные / Constitutional: • лихорадка / fever • лимфаденопатия / lymphadenopathy	31 9	27 25
Кожно-слизистые / Skin and mucosa • острое поражение кожи / acute skin damage • «бабочка» / "butterfly" • хроническое поражение кожи / chronic skin damage • нерубцовая алопеция / nonscarring alopecia • язвенный стоматит / ulcerative stomatitis	71 45 11 31 26	50 14 6 17 17
Артрит / Arthritis	85	36
Серозит / Serositis	19	26
Гематологические нарушения / Haematological disorders: • лейкопения / leukocytopenia • тромбоцитопения / low platelet count • аутоиммунная гемолитическая анемия / autoimmune haemolytic anaemia	35 16 3	35 7 21
Нефрит / Nephritis	21	37
Поражение нервной системы / Nervous disorders	18	12
Сосудистые нарушения / Vascular disorders: • антифосфолипидный синдром / antiphospholipid syndrome • сетчатое Ливедо / Livedo reticularis • феномен Рейно / Raynaud's phenomenon	10 10 37	14 10 21

Таблица 2 / Table 2

Классификационные критерии системной красной волчанки (СКВ) EULAR/ACR 2019 года [24]
Systemic lupus erythematosus (SLE) classification (EULAR/ACR 2019) [24]

Основной классификационный критерий / Main classification criterion			
Антиядерные антитела в титре $\geq 1 : 80$ при использовании метода непрямой иммунофлуоресценции с применением эпителиальных клеток человека HEP-2 или положительные результаты эквивалентных методов. / Antinuclear antibodies per titre $\geq 1 : 80$ with indirect immunofluorescence using human epithelial cells HEP-2 or positive results with similar methods. При отсутствии данных критериев заболевание не может быть классифицировано как СКВ. / If these criteria are not met, the disease cannot be classified as SLE. При положительном результате теста используйте дополнительные критерии / In positive test, use secondary criteria			
Дополнительные критерии / Secondary criteria			
Не принимайте во внимание данные критерии, если более вероятно отличная от СКВ трактовка симптомов. / These criteria should be disregarded if symptoms are more unlike to be SLE symptoms. Достаточно хотя бы однократного обнаружения критериев. / Any criterion is enough. Требуется по крайней мере один клинический критерий. / At least one clinical criterion is enough. Необязательно, чтобы все критерии присутствовали одновременно. / Not all criteria are required at once. В пределах каждого домена в общий счет включается только критерий с максимальным значением / Only highest score criteria in one domain are included into the total score			
Клинические домены и критерии / Clinical domains and criteria	Значимость, баллы / Weight, score	Иммунологические домены и критерии / Immunological domains and criteria	Значимость, баллы / Weight, score
<i>Конституциональные / Constitutional</i>		<i>Антифосфолипидные антитела / Antiphospholipid antibodies</i>	
Лихорадка $> 38,3^{\circ}\text{C}$ / Fever $> 38,3^{\circ}\text{C}$	2	Антитела к кардиолипину или антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I, или волчаночный антикоагулянт / Anti-cardiolipin antibodies or anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibodies, or lupus anticoagulant	2

Клинические домены и критерии / Clinical domains and criteria	Значимость, баллы / Weight, score	Иммунологические домены и критерии / Immunological domains and criteria	Значимость, баллы / Weight, score
<i>Кожно-слизистые / Skin and mucosa</i>		<i>Белки комплемента / Complement proteins</i>	
Нерубцовая алопеция / Nonscarring alopecia	2	Снижение С3 или С4 / Reduced C3 or C4	3
Язвы в полости рта / Oral cavity ulceration	2	Снижение С3 и С4 / Reduced C3 and C4	4
Подострая или дискоидная кожная волчанка / Subacute or discoid cutaneous lupus erythematosus	4	<i>Высокоспецифичные антитела / Highly-specific antibodies</i>	
Острая кожная волчанка / Acute cutaneous lupus erythematosus	6	Антитела к двуспиральной ДНК / Anti-duplex DNA antibodies	6
<i>Артрит / Arthritis</i>		Антитела к Smith-антигену / Anti-Smith-antigen antibody	6
Синовит, характеризующийся припухлостью ≥ 2 суставов или болезненностью ≥ 2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 минут / Synovitis with ≥ 2 joints swollen or ≥ 2 painful joints with morning stiffness ≥ 30 minutes	6		
<i>Неврологические / Neurological</i>			
Делирий / Delirium	2		
Психоз / Psychosis	3		
Судороги / Seizures	5		
<i>Серозит / Serositis</i>			
Плевральный или перикардиальный выпот / Pleural or pericardiac effusion	5		
Острый перикардит / Acute pericarditis	6		
<i>Гематологические / Haematological</i>			
Лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$ / Leukocytopenia $< 4 \times 10^9/\text{L}$	3		
Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ / Thrombocytopenia $< 100 \times 10^9/\text{L}$	4		
Аутоиммунный гемолиз (ретикулоцитоз, снижение уровня гаптоглобина, повышение непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы и позитивная проба Кумбса) / Autohemolysis (reticulocytosis, reduced haptoglobin level, increased indirect bilirubin, lactic dehydrogenase and positive antiglobulin test)	4		
<i>Почечные / Renal</i>			
Протеинурия $\geq 0,5$ г за 24 часа / Proteinuria ≥ 0.5 g/ 24 hours	4		
Биопсия почки: класс нефрита II или V / Kidney biopsy: stage II or V nephritis	8		
Биопсия почки: класс нефрита III или IV / Kidney biopsy: stage III or V nephritis	10		
Классифицировать заболевание как СКВ при сумме баллов дополнительных критериев 10 или более и при обязательном наличии основного классификационного критерия — положительного теста на антиядерные антитела / Disease is classified as nephritis if the sum of scores of secondary criteria is 10+ and the main classification criterion (positive antinuclear antibody test)			

которые были разработаны ранее (ACR — в 1997 году [26] и SLICC — в 2012 году [27]). Классификационные критерии успешно используются в реальной практике для постановки диагноза. Благодаря их применению время с момента появления первого симптома до подтверждения диагноза СКВ прогрессивно сократилось: с 59 месяцев в период до 1980 года до 9 месяцев после 2000 года [28].

С какими трудностями можно столкнуться при диагностике СКВ? Во-первых, крайне редко, но все же могут встречаться АНА-негативные формы СКВ. Во-вторых, на ранней стадии болезни может отсутствовать необходимое для диагностики количество клинических и лабораторных признаков, характерных для СКВ.

В критериях EULAR/ACR 2019 года указано, что положительный тест на АНА/АНФ — это главный показатель

для постановки диагноза СКВ, что является важнейшим отличием этих критериев от предыдущих. Негативный результат этого теста исключает диагноз [24, 25]. Однако важно учитывать сопутствующие заболевания. Например, повышение титров АНФ в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: артритом/артралгиями, кожной сыпью, алопецией, феноменом Рейно, серозитом, сухим синдромом, — позволяет заподозрить дебют или высокий риск развития в будущем аутоиммунного ревматического заболевания. И, напротив, положительный тест на АНФ в отсутствие перечисленных симптомов, вероятнее всего, связан с наличием других заболеваний (аутоиммунного тиреоидита, гепатита и др.), с использованием некоторых лекарственных препаратов или с бессимптомным носительством (по некоторым данным, частота выявления АНФ у здоровых людей может

достигать 20% [29]). Нормальное содержание АНФ среди пациентов с СКВ крайне редко определяется в дебюте болезни (0,5% [30]) и относительно редко (5–20%) — в последующие годы вследствие влияния интенсивной терапии и/или особенностей методик исследования [29]. Некоторые исследователи рекомендуют увеличить титр, позволяющий зафиксировать позитивность по АНФ, с $\geq 1/80$ до $> 1/160$ с целью повышения его диагностической значимости как основного входящего критерия [31]. Мы поддерживаем данную рекомендацию, учитывая, что АНФ в титре $> 1/160$ в здоровой популяции встречается гораздо реже, чем в титре $\geq 1/80$ (соответственно в 5% и 20% случаев) [32, 33].

Следует иметь в виду, что упомянутые критерии СКВ классификационные, а не диагностические, и выполнение всех условий не является строгой необходимостью для постановки диагноза. В тех очень редких случаях, когда у пациента присутствуют специфические для СКВ клинические и иммунологические нарушения при отрицательном значении АНФ, целесообразно в качестве основного критерия EULAR/ACR 2019 года для постановки диагноза применить гипокомплементемию или позитивность по аФЛ [3] или использовать критерии SLICC 2012 года, в которых положительный тест на АНФ не является обязательным условием диагностики СКВ.

Вторая отличительная особенность критериев EULAR/ACR 2019 года — это градация каждого клинического и лабораторного показателя по его диагностической значимости. Максимальные баллы (от 10 до 6) имеют гистологически подтвержденный волчаночный нефрит (ВН), острый перикардит, синовит двух и более суставов, острая кожная волчанка, позитивность по анти-дс-ДНК, анти-Sm [24]. Подобная оценка способствует ранней диагностике болезни, так как при позитивности по АНФ наличие даже одного (ВН III или IV классов) или двух значимых признаков позволяет установить диагноз СКВ.

При подозрении на раннюю СКВ (медиана длительности — 48 месяцев) критерии EULAR/ACR 2019 года демонстрируют большую специфичность и дают меньше ложноположительных результатов (табл. 3) [34].

На наш взгляд, одновременное использование комбинации критериев с наибольшей чувствительностью и специфичностью — EULAR/ACR 2019 года и SLICC 2012 года — сводит к минимуму возможность диагностической ошибки даже на ранней стадии болезни.

В реальной клинической практике при диагностике и мониторинге больных СКВ необходимо обратить внимание на следующее:

- повторный тест на АНА/АНФ при его положительном результате нецелесообразен;
- нет необходимости в частом контроле серологических биомаркеров, специфичных для СКВ, при низкой активности и/или ремиссии;

- обязательно исследование анализов мочи в рутинном лабораторном контроле;
- не следует относить все симптомы к проявлениям СКВ, необходимо исключать другие причины, не связанные с СКВ (инфекции, новообразования и др.).

ЭНДОТИПЫ И ОРГАНО-ДОМИНАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

СКВ отличается многообразием симптомов. Течение болезни, тактика лечения и прогноз различаются в зависимости от формы болезни. В связи с этим некоторые исследователи предлагают ввести понятие «эндотипов» СКВ, включающих ювенильную СКВ с дебютом в детском возрасте, СКВ с преобладающим поражением определенных органов и систем (например, суставную, почечную, неврологическую, гематологическую формы), СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом или СКВ с синдромом Шегрена [3]. Ювенильная СКВ развивается, как правило, остро, характеризуется высокой активностью в дебюте, приводящей к накоплению повреждений и требующей агрессивной терапии. Наличие антифосфолипидного синдрома сопряжено с риском нервно-психических нарушений, тромботических и акушерских осложнений [13].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ И ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

Согласно результатам многолетнего проспективного когортного исследования (n = 267), длившегося ≥ 10 лет, активность СКВ распределялась следующим образом: большинство пациентов (68%) имели интермиттирующее течение (чередование обострений с ≥ 2 периодами ремиссии), 10% больных достигли длительной ремиссии, 9% имели персистирующе активное проявление болезни, 13% — «гибридное» (обострения в сочетании с одним периодом ремиссии) [35]. В итальянской когорте больных (n = 224) длительная ремиссия встречалась в 37% случаев, наличие васкулита, гломерулонефрита, гематологических нарушений осложняет достижение этого состояния [36]. К факторам, определяющим тяжелое течение СКВ, относят ювенильное начало, мужской пол, позитивность по аФЛ, гипокомплементемию, высокий «интерфероновый профиль», умеренную и высокую активность болезни [13] (рассчитанную с использованием валидированных индексов активности — The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) [37] и его модификаций — SELENA [38] и 2K [8]; The British Isles Lupus assessment Group Index (BILAG) [39]). Указанные шкалы применяются для глобальной общей оценки состояния больного СКВ, но могут использоваться и органоспецифические индексы, оценивающие степень поражения и/или улучшения функции определенного органа, например при нефрите или поражении кожи.

После непрерывной двухлетней ремиссии прекращается накопление необратимых органных повреждений [36],

Таблица 3 / Table 3

Сравнение чувствительности и специфичности классификационных критериев у пациентов с ранней системной красной волчанкой [34]

Comparison of the sensitivity and specificity of classification criteria in patients with systemic lupus erythematosus with early onset [34]

Характеристика критериев / Criterion characteristic	ACR 1997 года / ACR 1997	SLICC 2012 года / SLICC 2012	EULAR/ACR 2019 года / EULAR/ACR 2019
Чувствительность / Sensitivity	86%	91%	89%
Специфичность / Specificity	93%	94%	97%

оцениваемых с помощью Silt Density Index (SDI) [9]. Его повышенное значение ассоциировано с неблагоприятным исходом и смертью. SDI — это единственный на сегодня валидированный и простой в использовании инструмент широкого диапазона для мониторинга осложнений в органах и системах или их дисфункций при СКВ. На его уровень влияет активность СКВ, сопутствующие заболевания и терапия в первую очередь глюкокортикоидами. При максимальном счете в 46 баллов даже небольшое повышение SDI имеет клиническое и прогностическое значение, отражающее тяжесть заболевания [40].

Применение любого из индексов активности при каждом визите пациента и определение SDI ежегодно рекомендовано EULAR [40, 41] и Ассоциацией ревматологов России [1], калькуляторы доступны в онлайн режиме^{1,2}.

Последние 30 лет в клинических исследованиях лекарственных препаратов (порядка 40 наименований) для лечения СКВ оценку эффективности проводили с помощью глобальных индексов, в то время как в более успешных испытаниях ран-

него периода ответ на лечение измеряли органоспецифическими критериями [3]. Возможно, в будущем стоит заменить глобальные индексы на органоспецифические или внедрить новые улучшенные варианты (строго определить критерии ремиссии и низкой активности заболевания).

ЛЕЧЕНИЕ

В 2019 году были обновлены рекомендации EULAR по лечению и мониторингу пациентов с СКВ [40, 41] и сформулированы основные цели терапии — достижение длительной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений и улучшение качества жизни больных.

Основные рекомендации (рис. 4):

- лечение при СКВ должно быть направлено на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания и предотвращение обострений;
- при отсутствии противопоказаний гидроксихлорохин рекомендуется назначать всем пациентам в дозе, не превышающей 5 мг/кг в сутки;

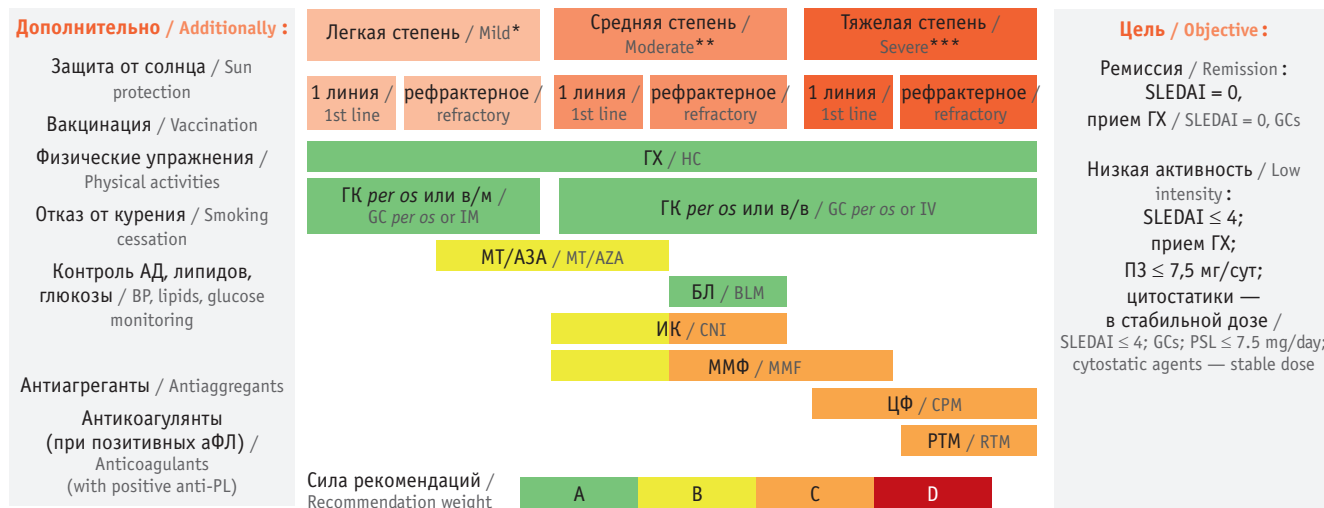
Рис. 4. Терапия системной красной волчанки согласно рекомендациям European League Against Rheumatism (EULAR) 2019 года: дополнительные методы коррекции, основные препараты, цель терапии [40].

Примечание. АД — артериальное давление, АЗА — азатиоприн, аФЛ — антитела к фосфолипидам, БЛ — белимумаб, в/в — внутривенное введение, в/м — внутримышечное введение, ГК — глюкокортикоиды, ГХ — гидроксихлорохин, ИК — ингибиторы кальциневрина, ММФ — микофенолата мофетил, МТ — метотрексат, ПЗ — преднизолон, РА — ревматоидный артрит, РТМ — ритуксимаб, СКВ — системная красная волчанка, ЦФ — циклофосфамид; SLEDAI, BILAG — глобальные индексы активности СКВ

Fig. 4. Therapy of systemic lupus erythematosus per the recommendations of the 2019 European League Against Rheumatism (EULAR): secondary methods for correction, main drugs, therapy goals [40].

Note. BP: blood pressure; AZA: azathioprine; anti-PL: antiphospholipid antibodies; BLM: belimumab; IV: intravenous administration; IM: intramuscular administration; GCs: glucocorticoids; HC: hydroxychloroquine; CNI: calcineurin inhibitor; MMF: mycophenolate mofetil; MT: methotrexate; PSL: prednisolone; RA: rheumatoid arthritis; RTM: rituximab; SLE: systemic lupus erythematosus; CPM: cyclophosphamide; SLEDAI, BILAG: global SLE indices

Лечение внепочечных проявлений СКВ / Therapy of extrarenal manifestations of SLE



* Конституциональные симптомы/легкий артрит/высыпания ≤ 9%/тромбоциты — 50–100 тысяч; SLEDAI: ≤ 6; BILAG C или ≤ 1 BILAG B. / Constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤ 9%/ platelet — 50–100*10³; SLEDAI: ≤ 6; BILAG C or ≤ 1 BILAG B.

** Артрит, подобный РА/высыпания 9–18%/кожный васкулит ≤ 18%/серозит/тромбоциты — 20–50 тысяч; SLEDAI: 7–12; ≥ 2 BILAG B. / RA-like arthritis/ rash 9–18%/ cutaneous vasculitis ≤ 18%/ serositis/ platelets — 20–50*10³; SLEDAI: — 7–12; ≥ 2 BILAG B.

*** Поражение жизненно важных органов вследствие нефрита, энцефалита, миелита, пневмонита, мезентериального васкулита, тромбоцитопении < 20 тысяч, тромбоцитопенической пурпуры или синдрома активации макрофагов; SLEDAI > 12; ≥ 1 BILAG A / Vital damages resulting from nephritis, encephalitis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis, thrombocytopenia and < 20,000, autoimmune thrombocytopenia or haemophagocytic syndrome; SLEDAI > 12; ≥ 1 BILAG A

¹ https://qxmd.com/calculate/calculator_335/sledai-2k

² https://qxmd.com/calculate/calculator_336/slicc-acr-damage-index

- для поддерживающей терапии следует использовать минимально возможную дозу глюкокортикоидов ($\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон);
- своевременное назначение иммуносупрессантов (метотрексата), азатиоприна, микофенолата мофетила приводит к стероидсберегающему эффекту, позволяющему снизить дозу глюкокортикоидов до минимально эффективной или отменить их совсем;
- при персистирующе активном течении заболевания или при частых обострениях следует рассмотреть белиму-маб как дополнительное средство;
- ритуксимаб и циклофосфамид могут быть использованы при рефрактерном течении заболевания;
- следует опираться на схемы лечения кожных, нервно-психических, гематологических и почечных проявлений;
- у всех пациентов с СКВ следует определять уровень аФЛ, оценивать профиль риска инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний; все профилактические мероприятия необходимо проводить соответствующим образом.

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Тяжелый ВН развивается в 20% случаев у больных СКВ. К факторам риска ВН относят юный возраст дебюта, мужской пол, выраженные серологические нарушения, умеренную и высокую активность внепочечных проявлений СКВ. Факторы риска терминальной почечной недостаточности (ТПН) при ВН — мужской пол, АГ, повышенный исходный уровень креатинина, индексов активности и хронизации при гистологическом исследовании почечного биоптата, отсутствие поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В последние годы выживаемость больных без ТПН в течение 20 лет возросла с 80% до 90% главным образом благодаря широкому распространению ранней диагностической нефробиопсии и своевременному назначению иммуносупрессантов [42].

В обновленных рекомендациях EULAR/European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) 2019 года были выдвинуты цели терапии ВН: к 3-му месяцу лечения снижать протеинурию до $\geq 25\%$ при стабильной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($\pm 10\%$ от исходного уровня), к 6-му месяцу — до $\geq 50\%$ и к 12–24 месяцам терапии достигать протеинурии уровня $< 0,5–0,7$ г/сут (при стабильной СКФ) [40].

При активном пролиферативном гистологически подтвержденном ВН лечение состоит из двух фаз: индукционной (начальной) и поддерживающей (продолжительной). Микофенолата мофетил ($2–3$ г/сут) и циклофосфамид (по 500 мг в/в каждые 2 недели в течение 3-х месяцев) в сочетании с глюкокортикоидами (пульс-терапия метилпреднизолоном, преднизолоном перорально в дозе $0,3–0,5$ мг/кг/сут) — препараты выбора для индукционной фазы. Комбинация микофенолата мофетила с ингибиторами кальциневрина или высокодозный режим введения циклофосфамида (в/в в дозе $0,5–1$ г/м² раз в месяц в течение 6 месяцев в сочетании с преднизолоном перорально по $0,7–1,0$ мг/кг/сут) — альтернативная схема лечения ВН с протеинурией нефротического уровня и неблагоприятными прогностическими факторами ТПН. В течение поддерживающей длительной фазы терапии применяется ММФ ($1–2$ г/сут) или азатиоприн ($1,5–2$ мг/кг/сут) [40].

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Нейропсихические нарушения при СКВ (НПСКВ) разнообразны, среди них наиболее частыми являются судороги, цереброваскулярные нарушения и когнитивная дисфункция.

Риск ишемического инсульта повышен более чем в 2 раза по сравнению с общей популяцией, и чаще всего инсульт происходит в первый год после постановки диагноза СКВ. Важно отметить, что 60% инсультов возникает на фоне высокой общей активности СКВ [3]. Диагностика НПСКВ требует междисциплинарного подхода для исключения сходных состояний, вызванных другими заболеваниями (инфекциями, опухолями, метаболическими нарушениями и др.). Необходимо учитывать факторы, характерные как для НПСКВ (тип и сроки манифестации, экстраневрологические проявления активности СКВ, аномальные изменения при нейровизуализации и исследовании спинномозговой жидкости, а также позитивность по аФЛ), так и для альтернативных диагнозов [41]. Лечение НПСКВ зависит от того, какой патофизиологический механизм лежит в основе этих нарушений: воспалительный или тромботический/ишемический [43]. В первом случае назначают глюкокортикоиды и иммуносупрессанты, во втором — антитромботические препараты (антикоагулянты, антиагреганты). Различия между двумя патофизиологическими процессами трудно четко дифференцировать, у некоторых пациентов они могут встречаться одновременно, в такой ситуации необходимо назначить сочетание иммуносупрессивной и антиромботической терапий [43].

Пациентам с СКВ и цереброваскулярным поражением проводят обследование и лечение в соответствии с рекомендациями, разработанными для острой фазы цереброваскулярных заболеваний в общей популяции. Дополнительно осуществляют контроль экстраневрологических проявлений СКВ. Целесообразность иммуносупрессивной терапии в этих случаях можно рассматривать при нормальных значениях аФЛ, отсутствии факторов риска атеросклероза (то есть в отсутствие факторов риска тромбозов) или при рецидивирующих цереброваскулярных событиях. Симптоматическая терапия показана при определенных типах психических расстройств: антипсихотики — при психозе, анксиолитики — при тревожных расстройствах и т. п. [40].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

При СКВ часто встречаются аутоиммунные цитопении. Это гематологические проявления, требующие иммуносупрессивной терапии, — аутоиммунная тромбоцитопения и гемолитическая анемия [40]. При сочетании тромбоцитопении с анемией необходимо проводить обязательное цитологическое исследование мазка периферической крови на предмет выявления шизоцитов (фрагментированных эритроцитов) для исключения микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и тромботической микроангиопатии (ТМА). МАГА характеризуется неиммунным (реакция Кумбса отрицательная) внутрисосудистым гемолизом, вызванным механическим разрушением эритроцитов при взаимодействии с поврежденным эндотелием. ТМА — синдром, включающий тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) (дефицит ADAMTS13, или ADAM-протеаз, A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) и МАГА в сочетании с тромбоцитопенией и повреждением внутренних органов вследствие тромбоза артериол и капилляров. Не всегда МАГА сопровождается ТМА, но всегда ТМА характеризуется МАГА и тромбоцитопенией. Сочетание СКВ с ТТП встречается редко в отличие от сочетания СКВ с ТМА/МАГА. При МАГА использование иммуносупрессантов демонстрирует положительный эффект, не требующий плазмафереза, развитие ТМА при СКВ сопряжено с его обязательным применением [3].

Синдром активации макрофагов — редкое, но потенциально фатальное осложнение СКВ, проявляющееся фебрильной лихорадкой, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и центральной нервной системы, имитирующее обострение СКВ, может рецидивировать у 10% больных. Препаратами первой линии терапии являются высокие дозы глюкокортикоидов, внутривенный человеческий Ig, циклофосфамид, ритуксимаб, этопозид [44].

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

Самым частым проявлением поражения сердца является перикардит, реже встречаются клапанные нарушения и еще реже — миокардит [45]. Согласно собственным данным ($n = 87$), патология перикарда была обнаружена у 45% пациентов (преобладал адгезивный перикардит, у 62%); недостаточность клапанов с разной степенью регургитации, не требующая хирургической коррекции, — у 92%; эндокардит — у 30%; пролапс створок митрального или трикуспидального клапанов — у 33% пациентов; миокардит — у 5% больных СКВ. Применение высокочувствительных тропониновых тестов и МРТ с парамагнитным контрастным усилением (информативный метод визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза миоцитов) позволяет в последние годы диагностировать миокардит чаще [46].

Легочная АГ — редкое, но серьезное осложнение СКВ. Выделяют два фенотипа: васкулопатический с низкой активностью СКВ («чистая легочная АГ») и васкулитический тип с высокой общей активностью СКВ. Последний более чувствительный к иммуносупрессивной терапии [47]. При СКВ может встречаться вторичная легочная АГ, обусловленная тромбозом легочными осложнениями или возникшая на фоне интерстициального поражения легких [45].

Антималарийная кардиомиопатия — малоизученное и крайне редко встречающееся осложнение длительного приема антималярийных препаратов, представляющее собой гипертрофическую рестриктивную кардиомиопатию с нарушениями проводимости сердца или без них [48].

КОМОРБИДНОСТЬ

Риск инфекций при СКВ ассоциирован как с самой болезнью (вследствие высокой активности, тяжелой лейкопении; вследствие ВН, сопровождающегося гипогаммаглобулинемией при нефротическом синдроме), так и с лекарственными препаратами (с высокими дозами глюкокортикоидов, циклофосфамида, микофенолата мофетила и ритуксимаба) независимо друг от друга. Меры по защите от инфекционных осложнений должны осуществляться очень активно, они включают в себя как первичную профилактику (сезонную иммунизацию против вируса гриппа и пневмококковой инфекции вне обострения и высокой активности болезни), так и своевременную диагностику с адекватной терапией. Следует обратить внимание на уровень СРБ: его повышение с большей вероятностью ассоциировано с присоединением бактериальной инфекции, нежели с обострением СКВ [49].

Повышение риска ССЗ при СКВ может быть обусловлено как традиционными кардиоваскулярными факторами риска, так и факторами, связанными с самим заболеванием (активностью болезни, ВН, аФЛ и использованием глюкокортикоидов) [50]. Основанием для назначения статинов может быть дислипидемия в сочетании с другими традиционными факторами риска. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СКВ недооценивается. Рекомендуют рассчитывать 10-летний риск ССЗ с использованием шкалы Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) [51].

Поддержание уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. при почечной дисфункции может снизить риск сосудистого события. У пациентов с уже имеющимися клиническими проявлениями ССЗ или высоким значением SCORE ($> 10\%$) целевые уровни АД должны быть $< 130/80$ мм рт. ст. и $< 120/80$ мм рт. ст.; для этих целей обязательно использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [52].

У пациентов с СКВ повышен риск злокачественных новообразований легких, щитовидной железы, печени, шейки матки, снижен в отношении рака молочной и предстательной желез. Риск развития лимфом превышен в 3 раза, ассоциирован с активностью многочисленных цитокинов и вирусными инфекциями [53].

ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

Модифицирующие болезнь традиционные и биологические препараты, применяемые в качестве монотерапии, комбинации или используемые последовательно, позволили гораздо чаще достигать целей лечения, включая минимизацию дозы глюкокортикоидов и снижение частоты необратимых органических повреждений (измеряемых по шкале SDI). В исследовании AURA-LN обнадеживающие результаты показала мульти-таргетная терапия с использованием комбинации ингибитора кальциневрина (воклоспорина) и микофенолата мофетила в индукционную фазу лечения ВН [54]. Применение белимумаба снижает значение SDI при долгосрочном наблюдении и демонстрирует положительный эффект в лечении ВН [55, 56]. Введение анифролумаба (человеческого моноклонального антитела к субъединице 1 рецептора интерферона I типа) не привело к достижению конечной точки в исследовании TULIP-1, но позволило уменьшить общую активность СКВ, по шкале BILAG, в исследовании TULIP-2 [57]. В настоящее время ученые исследуют эффективность низких доз IL-2 для усиления регуляторной функции Т-клеток [58]. Для будущих клинических исследований обсуждается целесообразность выделения эндотипов СКВ с преимущественным поражением определенных органов и систем и применением органоспецифических шкал оценки активности и исхода [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Таким образом, проблема ранней диагностики и прогнозирования течения СКВ продолжает оставаться одной из центральных в современной ревматологии. Разработка рекомендаций по лечению и их внедрение в клиническую практику могут улучшить результаты терапии этого заболевания и его исход.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., ред. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 429–81. [Nasonov E.L., ed. Rheumatology. Clinical Recommendations. m.: GEOTAR-Media. 2010; 429–81. (in Russian)]
2. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. N. Engl. J. Med. 2001; 345(5): 340–50. DOI: 10.1056/NEJM200108023450506

3. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G. et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80(1): 14–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
4. Scofield R.H. Autoantibodies as predictors of disease. Lancet. 2004; 363(9420): 1544–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16154-0
5. Arbuckle M.R., McClain M.T., Rubertone M.V. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus

- erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(16): 1526–33. DOI: 10.1056/NEJMoa021933
6. Лила В.А., Мазуров В.И., Лапин С.В. и др. Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2018; 12(3): 34–9. [Lila V.A., Mazurov V.I., Lapin S.V. et al. Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12(3): 34–9. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-34-39
 7. Лила В.А. Клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с различными вариантами течения системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2020; 14(1): 26–31. [Lila V.A. Clinical and laboratory relationships in patients with different variants of the course of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2020; 14(1): 26–31. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-26-31
 8. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol.* 2002; 29(2): 288–91
 9. Gladman D.D., 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; 39(3): 363–9. DOI: 10.1002/art.1780390303
 10. Nasonov E., Soloviev S., Davidson J.E. et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: the ESSENCE study. *J. Med. Econ.* 2018; 21(10): 1006–15. DOI: 10.1080/13696998.2018.1499518
 11. Gergianaki I., Fanouriakis A., Repa A. et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(12): 1992–2000. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211206
 12. Nikolopoulos D.S., Kostopoulou M., Pieta A. et al. Transition to severe phenotype in systemic lupus erythematosus initially presenting with non-severe disease: implications for the management of early disease. *Lupus Sci. Med.* 2020; 7(1): e000394. DOI: 10.1136/lupus-2020-000394
 13. Bertias G.K., Salmon J.E., Boumpas D.T. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(9): 1603–11. DOI: 10.1136/ard.2010.135186
 14. Arnaud L., Mertz P., Gavand P.-E. et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(4): 504–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214598
 15. Gustafsson J.T., Gunnarsson I., Källberg H. et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(8): 1537–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205159
 16. Barbhaiya M., Tedeschi S.K., Lu B. et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(2): 196–202. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211675
 17. Cohen-Solal J.F.G., Jegathan V., Hill L. et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2008; 17(6): 528–32. DOI: 10.1177/0961203308089402
 18. Lang T.J. Estrogen as an immunomodulator. *Clin. Immunol.* 2004; 113(3): 224–30. DOI: 10.1016/j.clim.2004.05.011
 19. Deapen D., Escalante A., Weinrib L. et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(3): 311–8. DOI: 10.1002/art.1780350310
 20. Ulf-Møller C.J., Svendsen A.J., Viemose L.N. et al. Concordance of autoimmune disease in a nationwide Danish systemic lupus erythematosus twin cohort. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018; 47(4): 538–44. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.007
 21. Wang Y., Chen S., Chen J. et al. Germline genetic patterns underlying familial rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome highlight T cell-initiated autoimmunity. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(2): 268–75. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215533
 22. Nikolopoulos D., Kostopoulou M., Pieta A. et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Attikon' cohort. *Lupus.* 2020; 29(5): 514–22. DOI: 10.1177/0961203320908932
 23. Tomic-Lucic A., Petrovic R., Radak-Perovic M. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin. Rheumatol.* 2013; 32(7): 1053–8. DOI: 10.1007/s10067-013-2238-y
 24. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(9): 1151–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
 25. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(1): 5–14. [Soloviev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V. et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(1): 5–14. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
 26. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9): 1725. DOI: 10.1002/art.1780400928
 27. Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8): 2677–86. DOI: 10.1002/art.34473
 28. Doria A., Zen M., Canova M. et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun. Rev.* 2010; 10(1): 55–60. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.08.014
 29. Pisetsky D.S. Antinuclear antibody testing — misunderstood or misbegotten? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13(8): 495–502. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.74
 30. Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R. et al. How Do Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 71(1): 91–8. DOI: 10.1002/art.40674
 31. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R. et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2018; 70(3): 428–38. DOI: 10.1002/acr.23292
 32. Tan E.M., Feltkamp T.E., Smolen J.S. et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9): 1601–11. DOI: 10.1002/art.1780400909
 33. Wandstrat A. E., Carr-Johnson F., Branch V. et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* 2006; 27(3): 153–60. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.09.001
 34. Adamichou C., Nikolopoulos D., Genitsaridi I. et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(2): 232–41. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216155
 35. Tselios K., Gladman D.D., Touma Z. et al. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019; 28(1): 114–22. DOI: 10.1177/0961203318817132
 36. Zen M., Iaccarino L., Gatto M. et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(12): 2117–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207347
 37. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthr. Rheum.* 1992; 35(6): 630–40. DOI: 10.1002/art.1780350606
 38. Petri M., Kim M.Y., Kalunian K.C. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(24): 2550–8. DOI: 10.1056/NEJMoa051135
 39. Hay E.M., Bacon P.A., Gordon C. et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q. J. Med.* 1993; 86(7): 447–58
 40. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic

- lupus erythematosus*. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(6): 736–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
41. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Соловьев С.К. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки — 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(5): 496–510. [Popkova T.V. Panafidina T.A., Solovyev S.K. According to the 2019 updated European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus: debatable issues and comments. *Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57(5): 496–510. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-496-510
 42. Moroni G., Vercelloni P.G., Quaglini S. et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(9): 1318–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212732
 43. Bertsias G.K., Ioannidis J.P.A., Aringer M. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(12): 2074–82. DOI: 10.1136/ard.2010.130476
 44. Gavand P.-E., Serio I., Arnaud L. et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16(7): 743–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.010
 45. Chen J., Tang Y., Zhu M. et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35(10): 2437–48. DOI: 10.1007/s10067-016-3373-z
 46. Baccouche H., Mahrholdt H., Meinhardt G. et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2009; 30(23): 2869–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp328
 47. Sun F., Lei Y., Wu W. et al. Two distinct clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension secondary to systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(1): 148–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214197
 48. Tselios K., Deeb M., Gladman D.D. et al. Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus*. 2018; 27(4): 591–9. DOI: 10.1177/0961203317734922
 49. Ospina F.E., Echeverri A., Zambrano D. et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(1): i46–54. DOI: 10.1093/rheumatology/kew340
 50. Kostopoulou M., Nikolopoulos D., Parodis I. et al. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2020; 18(6): 549–65. DOI: 10.2174/1570161118666191227101636
 51. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
 52. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
 53. Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Joseph L. et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(1): 138–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202099
 54. Rovin B.H., Solomons N., Pendergraft 3rd W.F. et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019; 95(1): 219–31. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.025
 55. Urowitz M.B., Ohsfeldt R.L., Wielage R.C. et al. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: A propensity score-matched comparative analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(3): 372–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214043
 56. Furie R., Rovin B.H., Houssiau F. et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(12): 1117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180
 57. Salmon J.E., Niewold T.B. A Successful Trial for Lupus — How Good Is Good Enough? *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(3): 287–8. DOI: 10.1056/NEJMe1915490
 58. He J., Zhang R., Shao M. et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(1): 141–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215396 

Поступила / Received: 15.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 06.06.2021