

**Панафидина Т.А.<sup>1</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>**

## ТЕРМИНОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ НЕПОЛНОЙ

<sup>1</sup>ФГБУН «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Россия

*В обзоре речь пойдет о «преволчанке» — состоянии, которое не классифицируется в соответствии с современными критериями как «определенная» системная красная волчанка, но имеет неполное количество признаков, характерных для данной болезни. Цель обзора — ознакомить читателей с диагностикой, терминологией, вариантами течения и целесообразностью терапии неполной системной красной волчанки.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; неполная системная красная волчанка; классификационные критерии; варианты течения; лечение.

**Для цитирования:** Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Лиля А.М. Терминология, диагностика, варианты течения и терапии при системной красной волчанке неполной. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):447–455.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-447-455>

**Для корреспонденции:** Панафидина Татьяна Александровна — e-mail: [panafidina@inbox.ru](mailto:panafidina@inbox.ru)

**Panafidina T.A.<sup>1</sup>, Popkova T.V.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>**

## INCOMPLETE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: TERMINOLOGY, DIAGNOSIS, COURSE AND THERAPY

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

*The review focuses on prelupus, a condition that is not classified as “definite” systemic lupus erythematosus according to modern criteria, but has an incomplete number of signs characteristic of this disease. The purpose of the review is to acquaint readers with the diagnosis, terminology, state of the disease, and advisability of incomplete systemic lupus erythematosus.*

**Key words:** systemic lupus erythematosus; incomplete systemic lupus erythematosus; classification criteria; state of the disease; treatment.

**For citation:** Panafidina T.A., Popkova T.V., Lila A.M. Incomplete systemic lupus erythematosus: terminology, diagnosis, course and therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):447–455. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-447-455>

**For correspondence:** Tatiana A. Panafidina — e-mail: [panafidina@inbox.ru](mailto:panafidina@inbox.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 30.07.2022

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 [1–3]. В данной статье речь пойдет о «преволчанке», то есть состоянии, которое не классифицируется в соответствии с современными критериями как «определенная/достоверная» СКВ, но имеет неполное количество признаков, характерных для данной болезни.

В настоящее время отсутствует общепризнанный термин, определяющий состояние пациента, с одной стороны, не классифицируемое как СКВ, но с другой — имеющее отдельные признаки (клинические и/или серологические), характерные для данной болезни. Фигурируют такие дефиниции, как «ранняя» (early lupus), «потенциальная» (potential lupus), «неполная» (incomplete

lupus), «вероятная», «преклиническая» (preclinical lupus) и, наконец, «СКВ неуточненная» (согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) [4]. По нашему мнению, термин «ранняя» СКВ не отражает наличие неполной клинической и серологической картины болезни, а лишь указывает на относительно небольшой период времени (от 12 до 48 мес.), прошедший с момента постановки достоверного диагноза СКВ. В ревматологии в настоящее время наиболее часто используется определение «неполная» СКВ (СКВн) [4, 5]. «Преклиническая» СКВ — один из вариантов течения СКВн, характеризующийся только изолированным повышением иммунологических маркеров в отсутствие характерных для СКВ клинических проявлений. Не всегда неполное количество симптомов сопровождается мягким, «доброкачественным» течением и благоприятным прогнозом. К пациентам с СКВн необходимо относиться с такой же бдительностью и настороженностью, что и к больным с достоверным диагнозом.

Следует отметить, что могут встречаться пациенты, имеющие неполный набор клинических проявлений (артралгии, фотосенсибилизация, неспецифическая эритематозная сыпь, феномен Рейно) в сочетании с позитивностью по антинуклеарному фактору (АНФ) и антителам, не входящим в классификационные критерии СКВ, — антителам к Ro- и La-антигенам (анти-Ro/SSA и анти-La/SSB), к рибонуклеопротеиду (анти-РНП), ревматоидному фактору (РФ), антицентромерным антителам (АЦА), миозитспецифическим антителам и др. При отсутствии достаточных признаков, позволяющих верифицировать другой определенный диагноз из группы системных аутоиммунных ревматических заболеваний (болезнь Шёгрена, смешанное заболевание соединительной ткани, системная склеродермия, дерматомиозит и т.п.), целесообразно установить диагноз «недифференцированного заболевания соединительной ткани», или «системного ревматического заболевания неуточненного», что соответствует коду M35.9 по МКБ-10.

### Диагностика

Для улучшения диагностики СКВ постоянно совершенствуются критерии, позволяющие своевременно определить верный диагноз и назначить адекватное лечение, что является основой повышения продолжительности и качества жизни больных. В 2019 г. опубликованы новые классификационные критерии СКВ (Европейской антиревматической лиги/Американской коллегии ревматологов — EULAR/ACR 2019 г. (табл. 1)) [6, 7], превосходящие по чувствительности и специфичности разработанные ранее (ACR 1997 г. [8] и SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г. [9]). Благодаря применению классификационных критериев в клинической практике время с момента появления первого симптома до подтверждения диагноза СКВ прогрессивно сокращается: с 59 мес. в период до 1980 г. до 9 мес. после 2000 г. [10].

Одним из важных отличий новых критериев является выделение «позитивности» по антинуклеарным антителам (АНА)/АНФ в качестве основополагающего «входящего» критерия СКВ как аутоиммунного заболевания. Негативный результат этого теста исключает диагноз [6, 7]. В критериях четко обозначен уровень позитивности АНФ ( $\geq 1/80$ ) и метод определения: непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием эпителиальных клеток человека (human epithelial type 2 — HEp-2) [11]. В общей популяции значимость позитивности по АНФ варьирует в разных группах обследуемых. Например, повышение титров АНФ в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: артрит/артралгии, кожная сыпь, алопеция, синдром Рейно, серозит, сухой синдром, позволяет заподозрить дебют или высокий риск развития в будущем системного аутоиммунного ревматического заболевания. И, напротив, позитивный результат определения АНФ в отсутствие перечисленных симптомов, вероятнее всего, связан с наличием других заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, гепатит и др.), использованием некоторых лекарствен-

ных препаратов или бессимптомным носительством (по некоторым данным, частота выявления положительного теста АНФ у здоровых людей может достигать 20% [12]). Нормальный уровень АНФ при СКВ крайне редко определяется в дебюте болезни (0,5% [13]) и относительно редко (5–20%) — в последующие годы как результат влияния интенсивной терапии и/или особенностей методик исследования [12]. Среди новых методов, позволяющих решить проблемы, связанные с ложноположительными и ложноотрицательными результатами определения АНФ, следует отметить в первом случае исследование концентрации антител к DFS70 (анти-DFS70), во втором — применение твердофазового анализа (solid phase assays) для определения АНФ [14]. Присутствие в сыворотке крови антиDFS70, связывающихся с белком массой в 70 кДа и дающих плотное мелкоочечное свечение (dense fine speckled, DFS) при иммунофлюоресценции, исключает диагноз системного аутоиммунного ревматического заболевания, в том числе и СКВ [12]. 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 [15]. 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) [16, 17].

Вторая отличительная особенность критериев EULAR/ACR 2019 г. — это градация каждого клинического и лабораторного показателя по его диагностической значимости. Максимальные баллы (10–6) имеют гистологически подтвержденный волчаночный нефрит (ВН), острый перикардит, синовит  $\geq 2$  суставов, острая кожная волчанка, позитивность по антителам к двуспиральной ДНК (анти-дс-ДНК), ядерному антигену Smith (анти-Sm) [6]. Подобная оценка также способствует ранней диагностике болезни, так как при позитивности по АНФ наличие даже одного (волчаночный нефрит (ВН) III или IV класса) или двух «весомых» признаков уже позволяет установить диагноз определенной СКВ.

Новые классификационные критерии EULAR/ACR 2019 г. в отличие от разработанных ранее обладают большей специфичностью и дают меньше ложноположительных результатов при подозрении именно на раннюю СКВ (медиана длительности 48 мес.) [18].

В большинстве исследований, посвященных СКВ, в диагностике применялись критерии ACR 1997 г. [4]. В исследовании Z. Chen и соавт. [20] к 77 пациентам с диагнозом СКВ ( $< 4$  критериев ACR 1997 г.) применение критериев SLICC 2012 г. позволило диагностировать 43 пациентам (56%) из этой группы больных достоверную СКВ. В то же время в исследовании N.J. Olsen и соавт. [21] ни один из 70 пациентов с СКВ (1–3 критерия ACR 1997 г.) не удовлетворял диагнозу определенной СКВ в соответствии с критериями SLICC 2012 г. Авторы полагают, что применение критериев SLICC 2012 г. не приводит к более точной и ранней диагностике СКВ в группе больных СКВ.

**Классификационные критерии СКВ EULAR/ACR 2019 г. [6, 7]**

*Основной классификационный критерий*

Антиядерные антитела (АНА) в титре  $\geq 1:80$ , выявленные с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием эпителиальных клеток человека HEp-2, или позитивные результаты эквивалентных методов.

При отсутствии данного критерия заболевание не может быть классифицировано как СКВ. При обнаружении используйте дополнительные критерии

*Дополнительные критерии*

Не принимайте во внимание данные критерии, если более вероятна иная, отличная от СКВ, трактовка симптомов.

Достаточно хотя бы однократного обнаружения критериев.

Требуется по крайней мере один клинический критерий.

Критерии не обязательно должны присутствовать одновременно.

В пределах каждого домена в общий счет включается только критерий с максимальным значением

Клинические домены и критерии	Значимость, баллы	Иммунологические домены и критерии	Значимость, баллы
<i>Конституциональные</i>		<i>Антифосфолипидные антитела</i>	
Лихорадка $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$	2	Антитела к кардиолипину или антитела к $\beta_2$ -гликопротеину I, или волчаночный антикоагулянт	2
<i>Кожно-слизистые</i>		<i>Белки комплемента</i>	
Нерубцовая алопеция	2	Снижение C3 или C4	3
Язвы в полости рта	2	Снижение C3 и C4	4
Подострая или дискоидная кожная волчанка	4	<i>Высокоспецифичные антитела</i>	
Острая кожная волчанка	6	Антитела к двуспиральной ДНК	6
<i>Суставные</i>		Антитела к Smith-антигену	6
Синовит, характеризующийся припухлостью $\geq 2$ суставов или болезненностью $\geq 2$ суставов в сочетании с утренней скованностью $\geq 30$ мин	6		
<i>Неврологические</i>			
Делирий	2		
Психоз	3		
Судороги	5		
<i>Серозит</i>			
Плевральный или перикардальный выпот	5		
Острый перикардит	6		
<i>Гематологические</i>			
Лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$	3		
Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$	4		
Аутоиммунный гемолиз (ретикулоцитоз, снижение уровня гаптоглобина, повышение уровня непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы и позитивная проба Кумбса)	4		
<i>Почечные</i>			
Протеинурия $\geq 0,5$ г за 24 ч	4		
Биопсия почки: класс нефрита II или V	8		
Биопсия почки: класс нефрита III или IV	10		

Классифицировать заболевание как СКВ при значении суммы баллов дополнительных критериев 10 или более при обязательном наличии основного классификационного критерия (АНА/АНФ).

**Варианты течения неполной СКВ**

Очевидно, что изолированная позитивность по АНФ, даже в титре  $> 1/160$ , не является достаточным условием для постановки диагноза СКВн. Для «преклинического» бессимптомного варианта СКВн дополнительно необходимо стойкое повышение концентрации (как минимум в 2 анализах с интервалом 2–3 мес.) других биомаркеров, специфичных для СКВ: аутоантител (анти-дс-ДНК, анти-Sm, антител к С1q-компоненту комплемента (анти-

С1q), антифосфолипидных антител (аФЛ)), гипоккомплементемии. Согласно ретроспективным исследованиям, в которых анализировались сыворотки больных с достоверным диагнозом СКВ, взятые до его постановки, повышение уровня антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (анти-дс-ДНК) определяется за 1,2 года, анти-Ro/SSA антител — за 4 года до развертывания полной картины болезни [22, 23]. К панели СКВ-специфических антител, определяющихся в докли-

ническую фазу болезни, также относят анти-Sm и анти-рибосомальные Р-антитела, обладающие высокой диагностической специфичностью, но низкой чувствительностью [10], аФЛ. Представляет интерес исследование R.H. Scofield [24], у военнослужащих США забор крови проводится каждые 2 года с последующим длительным хранением сывороток. Ретроспективно проанализированы сыворотки 132 военных с установленным диагнозом СКВ. Позитивные уровни антинуклеарных (антиядерных) антител (АНА) и анти-Ro/SSA за 10 лет до верификации диагноза обнаружены у 47 и 78% пациентов соответственно, анти-дс-ДНК выявлялись за 2,5 года у 55% больных СКВ, антитела к рибонуклеопротеину (анти-РНП) и анти-Sm — за несколько месяцев до диагностированной болезни. Помимо диагностической ценности, повышение уровня определенных аутоантител отражает активность заболевания, фенотип болезни (например, почечный, нейропсихический). Такими антителами являются анти-дс-ДНК (предиктор обострения, вовлечения почек [25, 26]), анти-C1q и антинуклеосомные антитела (коррелируют с общей активностью и ВН [27]), антирибосомальные Р-антитела (ассоциация с поражением нервной системы [10]). Комбинированное обнаружение анти-C1q и анти-дс-ДНК с гипокомплементемией увеличивает риск развития ВН в 15 раз [28]. Верно и обратное: сочетание нормальных значений анти-дс-ДНК и анти-C1q указывает на низкий риск ВН [1, 29]. Представляется перспективным направлением определение новых антител к пентраксину 3 (anti-pentraxin 3, РТХ3), обладающих протективным свойством в отношении развития ВН [30].

Наиболее частые клинические проявления, встречающиеся при СКВн, имеют неспецифический характер, некоторое время могут быть единственным симптомом болезни: лихорадка, артралгии, алоpecia, кожные высыпания, фотосенсибилизация, цитопении [1]. Со временем количество и тяжесть клинических проявлений нарастает. По результатам метаанализа 13 исследований, посвященных СКВн (1989–2018 гг.), самыми частыми клиническими проявлениями были артрит (до 53%), гематологические нарушения (до 52%), кожно-слизистые симптомы (до 46%). Помимо этого, при СКВн могут встречаться и серьезные поражения органов: ВН (до 27%) и нейролюпус (до 6%). Постепенное прогрессирование заболевания привело к развитию определенной СКВ у 5–57% пациентов с СКВн в течение 1–10 лет [4].

Не у всех пациентов, имеющих диагноз СКВн, развивается достоверная СКВ. Согласно проспективному наблюдению в течение 6 лет за пациентами с диагнозом «потенциальная СКВ» ( $n = 264$ , 94% женщины, средний возраст 39 лет, 1–3 критерия ACR 1997 г.) [31], только в 21% случаев к концу наблюдения была установлена достоверная СКВ, у 18% пациентов она исключена (диагностированы фибромиалгия, болезнь Шёгрена, смешанное заболевание соединительной ткани, кожная волчанка), 61% больных оставались под наблюдением с исходным диагнозом. Многофакторный анализ определил следующие предикторы трансформации в достоверную

СКВ: протеинурия, цилиндрурия, язвы во рту и позитивность по анти-дс-ДНК.

В многоцентровом исследовании ( $n = 616$ ) были выявлены клинические и иммунологические проявления, характерные для ранней СКВ, в сравнении другими аутоиммунными (и не только) заболеваниями, «схожими с СКВ» (SLE-mimicking) [32]. При СКВ чаще встречались немотивированная лихорадка, аутоиммунная гемолитическая анемия, позитивность по анти-дс-ДНК, антителам к  $\beta_2$ -гликопротеиду-1 (анти- $\beta_2$ -ГП-1), положительная проба Кумбса, гипокомплементемия и лейкопения. В то же время феномен Рейно, сухой синдром, дисфагия, усталость с большей частотой встречались в группе «схожих с СКВ» заболеваний, нежели при дебюте СКВ. Следует отметить, что к этим заболеваниям были отнесены недифференцированное заболевание соединительной ткани (60%), синдром Шёгрена (9%), системная склеродермия (5%), первичный феномен Рейно (4%), тиреоидит (3%), ревматоидный артрит (РА) (3%), смешанное заболевание соединительной ткани (2%), аутоиммунный гепатит, псориазический артрит, розацеа, остеоартрит, гематологические и инфекционные заболевания в единичных случаях.

Применение искусственного интеллекта в разработке алгоритма диагностики СКВ (анализ данных 401 пациента с СКВ и 401 пациента с другими ревматическими заболеваниями, входящими в круг дифференциального диагноза в качестве контроля) с использованием критерияльных и некритерияльных признаков заболевания позволило выявить максимально «сильные» предикторы развития СКВ [33]. К ним относят в порядке убывания значимости тромбоцитопению, аутоиммунную гемолитическую анемию, «бабочку», позитивность по АНА, гипокомплементемии, протеинурию, иммунологические нарушения (анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ). На основании результатов данного исследования была предложена математическая модель с подсчетом индекса вероятного развития СКВ — SLERPI (SLE Risk Probability Index), позволяющего с высокой точностью предсказать заболевание. Однако возможности его использования в реальной клинической практике требуют дополнительных исследований и валидации.

Пациентам, отнесенным к высокому риску развития СКВ, целесообразно назначить терапию как можно раньше. Принимая во внимание гетерогенность больных с СКВн, W.M. Lambers и соавт. [4] предлагают устанавливать этот диагноз только в случаях высокого риска трансформации в определенную СКВ. Основываясь на результаты упомянутого метаанализа СКВн [4], позволившего выделить предикторы СКВ (фотосенсибилизация, «бабочка», язвенный стоматит, протеинурия, цилиндрурия, позитивность по АНА, анти-дс-ДНК, антителам к кардиолипину (АКЛ), гипокомплементемия по С3-компоненту, активность интерферона, отягощенная наследственность по аутоиммунным ревматическим заболеваниям), разработаны классификационные критерии СКВн (табл. 2).

Согласно этим критериям, СКВн диагностируется при позитивном АНФ в сочетании с хотя бы одним кли-

Таблица 2

**Классификационные критерии СКВн [4]**

*Основной входящий критерий*

АНА в титре  $\geq 1:80$  при применении метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием эпителиальных клеток человека HEp-2 или позитивные результаты эквивалентных методов

В сочетании с  $\geq 1$  из следующих клинических критериев:

- острая или подострая кожная волчанка;
- хроническая кожная волчанка;
- язвы слизистой рта или носа;
- алопеция;
- синовит;
- серозит;
- поражение нервной системы;
- нефрит

Или при наличии  $\geq 2$  из следующих критериев:

- гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения);
- иммунологические нарушения (позитивные уровни анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ, гипокомплементемия, положительная реакция Кумбса);
- отягощенная по аутоиммунным ревматическим заболеваниям наследственность

При несоответствии классификационным критериям СКВ (ACR 1997 г., SLICC 2012 г., EULAR/ACR 2019 г.)

ническим симптомом. В случае отсутствия клинических проявлений изолированные гематологические нарушения неспецифичны для СКВ. Следовательно, цитопении должны сопровождаться либо иммунологическими нарушениями, характерными для СКВ, либо наличием системного аутоиммунного ревматического заболевания у родственников первой или второй линии [4].

**Дифференциальный диагноз**

Лихорадка, артралгии, лимфаденопатия, кожные высыпания, феномен Рейно, цитопении, протеинурия, положительный АНФ — проявления, которые могут встречаться в дебюте не только СКВ, но и многих других заболеваний. В круг дифференциального диагноза СКВн входят некоторые иммунные, инфекционные и неопластические болезни (табл. 3). Стойкий повышенный уровень, особенно в комбинации, анти-дс-ДНК, анти-Sm,

анти-C1q и гипокомплементемии, нарастание концентрации данных биомаркеров в динамике позволяет дифференцировать на начальном этапе дебют СКВ от перечисленных заболеваний.

**Терапия**

Ранняя диагностика позволяет своевременно назначить лечение, что в итоге приводит к снижению частоты обострений, необратимых повреждений, увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества. Согласно многолетнему ретроспективному наблюдению (9332 больных СКВ), пациенты, которым диагноз СКВ был установлен менее чем через 6 мес. с момента появления первого симптома, имели меньшее количество обострений, госпитализаций, что сопровождалось меньшей финансовой нагрузкой по сравнению с группой больных, которым диагноз был установлен позднее [1, 34].

Цель терапии СКВн зависит от варианта ее течения. Лечение преклинической формы, например гидроксихлорохином (ГХ) [35], может отсрочить появление клинических симптомов, ухудшающих прогноз и качество жизни больных. Интересным представляется проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [36] по превентивной терапии ритуксимабом (РТМ) пациентов с «преклиническим» РА (отсутствие артритов и приема базисных противовоспалительных препаратов при наличии артралгий, позитивности по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду и РФ, уровня С-реактивного белка  $\geq 3$  мг/л, синовитов суставов кистей по данным ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии). В группе, получающей РТМ, препарат вводился в/в однократно в дозе 1000 мг с премедикацией 100 мг метилпреднизолона. Данная терапия не привела к предотвращению развития РА, но отсрочила его развернутую манифестацию на 5–12 мес. по сравнению с пациентами, получившими плацебо. В отношении СКВн начато и проводится в настоящее время подобное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности ГХ (SMILE) [37]. Первичная точка оценки — счет критериев SLICC 2012 г.

Таблица 3

**Заболевания, входящие в круг дифференциального диагноза с СКВн**

Заболевания			Терапевтические агенты
Иммунновоспалительные	Инфекционные	Неопластические	
Болезнь Шёгрена Дерматомиозит АФС Недифференцированный артрит Системные васкулиты Синдром активации макрофагов Аутоиммунная гемолитическая анемия Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Саркоидоз Фибромиалгия Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный тиреоидит	Вирусные: • парвовирус В19 • ЦМВ • ВИЧ Бактериальные: • <i>Treponema pallidum</i> • <i>Borrelia burgdorferi</i> Грибковые: • Trichophyton infection Паразитарные: • <i>Toxoplasma spp.</i>	Болезнь Кикучи Болезнь Каслмана Т- и В-клеточные лимфомы Хронические лейкозы Плазмоцитомы	Ингибиторы ФНО- $\alpha$ ИФН- $\alpha$ Вакцинация

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром; ЦМВ — цитомегаловирус; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; ИФН- $\alpha$  — интерферон- $\alpha$ .

к 12 и 96 нед., вторичные точки — измерение временного периода прогрессирования СКВн в СКВ, шкал активности СКВ, концентрации иммунологических маркеров и определение офтальмологической токсичности. Результаты планируются к публикации в ближайшее время.

Лица, имеющие изолированный стойко позитивный уровень АНФ, не нуждаются в назначении лекарственной терапии, им показано только динамическое наблюдение и соблюдение общих требований — защита от ультрафиолета, исключение приема препаратов, провоцирующих СКВ, отказ от курения. Пациентам с позитивностью по АНФ в сочетании с повышенным уровнем анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ, анти-C1q, анти-Ro/La и/или гипокомплементемией, имеющим высокий риск развития достоверной СКВ, следует дополнительно назначить ГХ в дозе  $\leq 5$  мг/кг/сут [10, 38] в сочетании с витамином D [39]. Согласно экспертной оценке при бессимптомной позитивности по аФЛ (АКЛ, анти- $\beta_2$ -ГП-1 классов IgG, IgM, волчаночному антикоагулянту (ВА)) целесообразно назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики тромбозов, особенно с профилем аФЛ высокого тромбогенного риска (позитивность по трем классам аФЛ, наличие ВА, высокий уровень АКЛ) [40, 41]. Кроме низких доз ацетилсалициловой кислоты больные с аФЛ могут получать терапию низкомолекулярными гепаринами в периоды, сопряженные с высоким риском тромботических осложнений (беременность, послеоперационный период или длительная иммобилизация), несмотря на формальное отсутствие убедительных доказательств [42].

Наиболее серьезным осложнением, связанным с приемом антималарийных препаратов, считается ретинопатия. Она регистрируется у 10% пациентов на фоне длительного применения ГХ (20 лет непрерывной терапии). К факторам, способствующим поражению сетчатки, относят длительность приема препарата (ОШ 4,71 на каждые 5 лет применения), дозу (ОШ 3,34 на каждые 100 мг/сут), хроническое заболевание почек (ОШ 8,56) и ранее существовавшее заболевание сетчатки или макулы [45]. Применение ГХ в дозе  $\leq 5$  мг/кг/сут субъектами с нормальной функцией почек на протяжении нескольких лет наблюдения характеризуется очень низким риском развития ретинопатии. В этих случаях необходимо провести офтальмологическое обследование перед началом лечения и только спустя 5 лет непрерывного приема препарата в соответствии с рекомендациями Американского офтальмологического общества [46]. При продолжении лечения ГХ более 5 лет следует осуществлять ежегодный офтальмологический контроль, желателен с привлечением компьютерной томографии сетчатки, в связи с увеличением кумулятивной дозы препарата [46].

Витамин D назначается не только для восполнения его дефицита у больных СКВ, вынужденных избегать инсоляции, но и в качестве иммуномодулирующего агента, влияющего на Т- и В-лимфоциты [8]. Витамин D<sub>3</sub> ингибирует экспрессию костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86) на миелоидных дендритных клетках

и продукцию интерлейкина (ИЛ)-12, ИЛ-23, подавляя активность Т-хелперов типов 1 и 17. Это приводит к повышенной продукции противовоспалительного ИЛ-10 и индукции Т-регуляторных клеток [47]. Помимо перечисленных эффектов, витамин D<sub>3</sub> стимулирует апоптоз В-лимфоцитов, ингибирует их пролиферацию и дифференцировку в плазматические клетки [48].

Так как клинические проявления СКВн носят относительно разнообразный характер (артралгии/нестойкие артриты, кожные проявления, фотосенсибилизация, лихорадка, цитопения), то единой схемы лечения данного варианта течения болезни не существует. Однозначно, что этой категории больных следует начать прием ГХ в дозе  $\leq 5$  мг/кг/сут, витамина D с соблюдением общих рекомендаций. В случае преобладания поражения суставов нужно дополнительно присоединить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при сохранении рецидивирующего артрита возможно назначение иммуносупрессантов (метотрексата, лефлуномида).

К лекарственным препаратам первой линии при поражении кожи относят топические (местные) препараты, содержащие глюкокортикоиды (ГК) и/или ингибиторы кальциневрина, ГХ как в виде монотерапии, так и в сочетании с системными ГК, доза последних зависит от тяжести кожного поражения [10, 45, 49, 50].

Лейкопения — самое частое из гематологических проявлений СКВн, но редко требует лекарственной коррекции. Необходимо исключать другие причины данного состояния, особенно в сочетании с лихорадкой и лимфаденопатией, обязательно проводить онкопоиск. Нередко СКВ дебютирует с тромбоцитопенией, в том числе и тяжелой (количество тромбоцитов  $< 30 \times 10^9$ /л). Данный симптом может быть единственным и встречаться за несколько лет до формирования характерной клинической картины СКВ, особенно у пациентов молодого и юношеского возраста. Как правило, больные с изолированной тромбоцитопенией сначала попадают в гематологические стационары, где проводится терапия высокими дозами ГК коротким курсом, при рецидиве в ряде случаев используются агонисты тромбопоэтина или спленэктомия, которые не дают необходимого эффекта [51–56]. Аутоиммунная гемолитическая анемия при СКВн встречается реже, чем тромбоцитопения, в ее лечении также используются ГК и иммуносупрессанты [10, 45].

Следует помнить о необходимости профилактики сопутствующих заболеваний, особенно ассоциированных с активностью болезни или терапией, избегая неоправданного назначения ГК и обеспечивая адекватный скрининг на наличие инфекций (флюорография/рентгенография органов грудной клетки, скрининг вирусных гепатитов, ВИЧ, вакцинация против вируса гриппа, пневмококковой инфекции), остеопороза (денситометрия, оценка риска переломов, определение в крови концентрации 25(OH)D), сердечно-сосудистых заболеваний (контроль за традиционными факторами риска атеросклероза, ежегодное проведение трансэхокардиографии — ЭхоКГ) и злокачественных новообразований.

Несомненно, перспективным является персонализированный подход в ведении больных, который возможен при определении генетических, эпигенетических, посттрансляционных и метаболических механизмов, лежащих в основе изменчивости и многообразия клинической картины СКВ, ответа на терапию. Специфичность подобных изменений теоретически позволит стратифицировать пациентов по группам риска еще на доклинической стадии.

D. Toro-Domínguez и соавт. [57] выделили 3 основных генетических кластера (по вариантам экспрессии определенных генов) больных СКВ (детей и взрослых), у двух из них была выявлена связь с клиническими проявлениями: нейтрофильный кластер — с ВН, лимфоцитарный — с фотодерматитом и печеночными нарушениями. Анализ профиля экспрессии генов, кодирующих сигнальный путь интерферона (ИФН) [58], показал, что среди четырех групп обследуемых — больные СКВ ( $n = 27$ ), СКВн ( $< 4$  ACR 1997 г.,  $n = 24$ ), родственники первой линии ( $n = 22$ ), здоровый контроль ( $n = 11$ ) — повышенный уровень 63 транскриптов от 60 исследуемых генов выявлен преимущественно среди больных СКВ и СКВн (у 83 и 50% соответственно). Кроме этого, обнаружена положительная корреляционная связь высокой концентрации данных транскриптов с уровнем IgG аутоантител (к хроматину, нативным ДНК и РНК, РНП, Ro, La, Scl-70 и топоизомеразе 1), отрицательная — с аутореактивностью по IgM. Авторы предполагают, что ИФН модулирует переключение с IgM на более патогенный IgG класс аутоантител. Любое воздействие (например, вирусная инфекция), сопровождающееся гиперэкспрессией ИФН 1-го типа, приводит к накоплению аутоантител IgG и по достижении «критической массы» в итоге к прогрессированию СКВн в СКВ. Гиперэкспрессия генов сигнального пути ИФН может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор и мишень для ранней превентивной терапии.

Пептидомика/протеомика позволяет на постгеномном уровне определить новые биомаркеры, ассоциированные с манифестацией, активностью, вариантом течения, прогрессированием СКВ и ответом на лечение. Например, применение СКВ-специфической панели из 65 мочевых пептидов [59], измерение уровня нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в моче обладает дополнительной диагностической и прогностической ценностью в отношении развития ВН и общей активности [60, 61]; выявление сывороточных антител к  $\alpha$ -ингибитору диссоциации Rab-гуанозиндифосфата (анти- $\alpha$ GDI), расположенного в нейронах и регулирующего экзоцитоз синаптических везикул, ассоциировано с психозом у пациентов с нейролюпусом [62]. Повышение концентрации ИЛ-5, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  может определяться раньше или одновременно со специфическими аутоантителами в среднем за 3,5 года до диагностики СКВ, одномоментная позитивность по АНФ и ИЛ-5, -6, ИФН- $\gamma$  позволяет установить диагноз СКВ в 92% случаев [64].

## Выводы

1. На наш взгляд, одновременное использование комбинации критериев с наибольшей чувствительностью и специфичностью — EULAR/ACR 2019 г. и SLICC 2012 г. — сводит к минимуму возможность пропустить пациента с дебютом СКВ.
2. Диагноз СКВн следует устанавливать в первую очередь пациентам, имеющим высокий риск трансформации в СКВ, используя предложенные классификационные критерии СКВн.
3. К больным с СКВн следует относиться с такой же бдительностью и настороженностью, что и к больным с достоверным диагнозом. Пациенты, имеющие только иммунологические нарушения (преклинический вариант течения), требуют ежегодного наблюдения, при появлении клинических симптомов — каждые 3–6 мес. На каждом визите следует заново оценивать все проявления в соответствии с классификационными критериями с целью своевременной установки определенного, достоверного диагноза СКВ и решения вопроса об усилении терапии.
4. Исключение провоцирующих СКВ факторов.
5. Раннее назначение витамина D и ГХ при отсутствии противопоказаний.
6. Не стоит исключать возможность применения пациентам с диагнозом СКВн иммуносупрессантов при резистентных, стероидзависимых проявлениях, например при рецидивирующих или стойких артритах, тяжелой гемолитической анемии, тромбоцитопении.
7. Показана первичная профилактика тромбозов низкими дозами аспирина у бессимптомных носителей позитивных по аФЛ высокого тромбогенного риска.
8. Контроль сопутствующих заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gatto M., Saccon F., Zen M., Iaccarino L., Doria A. Preclinical and early systemic lupus erythematosus. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2019;33(4):101422. DOI: 10.1016/j.berh.2019.06.004
2. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Насонова Е.Л. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010;429–81. [Rheumatology. Clinical recommendations. Ed. Nasonov E.L. M., GEOTAR-Media, 2010;429–81. (In Russian)].
3. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(5):340–50. DOI: 10.1056/NEJM200108023450506
4. Lambers W.M., Westra J., de Leeuw K. et al. Incomplete systemic lupus erythematosus – what remains after application of ACR and SLICC criteria? *Arthritis Care Res.* 2020;72(5):607–614. DOI: 10.1002/acr.23894
5. Насонов Е.Л. и соавт. Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119–128. [Nasonov E.L. et al. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119–128. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
6. 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

7. 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. [Solovyev 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
8. 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
9. Petri M. 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
10. Doria A., Zen M., Canova M. et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun. Rev*. 2010;10:55–60. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.08.014
11. Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann. Rheum. Dis*. 2014;73:17–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
12. Pisetsky D.S. Antinuclear Antibody Testing — Misunderstood or Misbegotten? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2017;13(8):495–502. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.74
13. Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R., Hoyer B.F. 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):91–98. DOI: 10.1002/art.40674
14. Pisetsky D.S., Bossuyt X., Meroni P.L. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun. Rev*. 2019;18(12):102400. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102400
15. Leuchten N., Bertsias G., Smolen J. 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):428–438. DOI: 10.1002/acr.23292
16. Tan E.M., Eltkamp 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
17. Wandstrat A., Carr-Johnson F., Branch V. et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun*. 2006;27:153–60. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.09.001
18. Adamichou C. 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;79:232–241. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216155
19. Lambers W.M., Westra J., de Leeuw K. et al. Incomplete systemic lupus erythematosus — what remains after application of ACR and SLICC criteria? *Arthritis Care Res*. 2020;72(5):607–614. DOI: 10.1002/acr.23894
20. Chen Z., Li M.T., Xu D. et al. Organ damage in patients with incomplete lupus syndromes: From a Chinese academic center. *Clin. Rheumatol*. 2015;34(8):1383–1389. DOI: 10.1007/s10067-015-2884-3
21. Olsen N.J., McAloose C., Carter J. et al. Clinical and immunologic profiles in incomplete lupus erythematosus and improvement with hydroxychloroquine treatment. *Autoimmune Dis*. 2016;2016:8791629. DOI: 10.1155/2016/8791629
22. 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;349:1526–33. DOI: 10.1056/NEJMoa021933
23. Eriksson C., Kokkonen H., Johansson M. et al. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis. Res. Ther*. 2011;13:R30. DOI: 10.1186/ar3258
24. Scofield R.H. Autoantibodies as Predictors of Disease. *Lancet*. 2004;363(9420):1544–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16154-0
25. Heidenreich U., Mayer G., Herold M. et al. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18:1276–80. DOI: 10.1177/0961203309345753
26. Gensous N., Marti A., Barnetche T. et al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review. *Arthritis Res. Ther*. 2017;19:238. DOI: 10.1186/s13075-017-1442-6
27. Li T., Prokopec S.D., Morrison S. et al. Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:449–57. DOI: 10.1093/rheumatology/keu326
28. Orbai A.M., Truedsson L., Sturfelt G. et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:42–9. DOI: 10.1177/0961203314547791
29. Mok C.C., Ho LY., Leung H.W. et al. Performance of anti-C1q, antinucleosome, and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus. *Transl. Res*. 2010;156:320–5. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.07.009
30. Yuan M., Tan Y., Pang Y. et al. Anti-pentaxin 3 auto-antibodies might be protective in lupus nephritis: a large cohort study. *Ren Fail*. 2017;39:465–73. DOI: 10.1080/0886022X.2017.1308258
31. Al Daabil M., Massarotti E.M., Fine A. et al. Development of SLE among “potential SLE” patients seen in consultation: longterm follow-up. *Int. J. Clin. Pract*. 2014;68:1508–13. DOI: 10.1111/ijcp.12466
32. Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R., Touma Z. et al. Brief Report: 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*. 2019;71(1):91–98. DOI: 10.1002/art.40674
33. Adamichou C., Genitsaridi I., Nikolopoulos D., Boumpas D.T., Bertsias G.K. et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): a simple, clinician-friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis*. 2021;0:1–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219069
34. Oglesby A., Korves C., Laliberte F. et al. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2014;12:179–90. DOI: 10.1007/s40258-014-0085-x
35. James J.A., Kim-Howard X.R., Bruner B.F. et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:401–9. DOI: 10.1177/0961203307078579
36. Gerlag D., Safy M., Majier K., Tak P.P. et al. OP0182 Prevention of Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in The Earliest Phase of The Disease: The Prairi Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(2):125–126. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.6042
37. Olsen N.J., James J.A., Arriens C., Karp D.R. et al. Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus (SMILE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):694. DOI: 10.1186/s13063-018-3076-7
38. 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
39. Durcan L., Petri M. Immunomodulators in SLE: clinical evidence and immunologic actions. *J. Autoimmun*. 2016;74:73–84. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.010
40. Ruiz-Irastorza G., Cuadrado M.J., Ruiz-Arruza I. et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20:206–18. DOI: 10.1177/0961203310395803
41. Arnaud L., Mathian A., Devilliers H. et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun. Rev*. 2015;14:192–200. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.019
42. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost*. 2010;8:237–42. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
43. Mok C.C., Penn H.J., Chan K.L. et al. Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016;68:1295–302. DOI: 10.1002/acr.22837

44. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Hulot J.S. et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3284–90. DOI: 10.1002/art.22156
45. 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
46. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y. et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123:1386–94. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058
47. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008;4(8):404–12. DOI: 10.1038/ncprheum0855
48. Amital H., Szekanez Z., Szücs G., Dankó K., Nagy E., Csépanyi T. et al. Serum concentrations of 25-OH Vitamin D in SLE patients are inversely related to disease activity—is it time to routinely supplement SLE patients with vitamin D? *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(6):1155–7. DOI: 10.1136/ard.2009.120329
49. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F. et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51(3):407–10. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.01.044
50. Kuhn A., Gensch K., Haust M. et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011;65(1):54–64. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.037
51. Chaturvedi S., Arnold D.M., McCrae K.R. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018;131(11):1172–82. DOI: 10.1182/blood-2017-09-742353
52. You Y.N., Tefferi A., Nagorney D.M. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann. Surg.* 2004;240:286–92. DOI: 10.1097/01.sla.0000133182.92780.9c
53. Jung J.-H., Soh M.-S., Ahn Y.-H. et al. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: clinical manifestations, treatment, and prognosis in 230 patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2818. DOI: 10.1097/MD.0000000000002818
54. Olfat M., Silverman E.D., Levy D.M. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(9):966–72. DOI: 10.1177/0961203315578764
55. Chugh S., Darvish-Kazem S., Lim W. et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):75–81. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00003-4
56. Serris A., Amoura Z., Canoui-Poitaine F. et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am. J. Hematol.* 2018;93(3):424–9. DOI: 10.1002/ajh.24999
57. Toro-Domínguez D., Martorell-Marugan J., Goldman D. et al. Stratification of systemic lupus erythematosus patients into three groups of disease activity progression according to longitudinal gene expression. *Arthritis Rheum.* 2018;70(12):2025–35. DOI: 10.1002/art.40653
58. Li Q.Z., Zhou J., Lian Y., Olsen N.J. et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin. Exp. Immunol.* 2010;159(3):281–291. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x
59. Pejchinovski M., Siwy J., Mullen W. et al. Urine peptidomic biomarkers for diagnosis of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(1):6–16. DOI: 10.1177/0961203317707827
60. Cardenas-Gonzalez M., Srivastava A., Pavkovic M. et al. Identification, confirmation, and replication of novel urinary microRNA biomarkers in lupus nephritis and diabetic nephropathy. *Clin. Chem.* 2017;63(9):1515–26. DOI: 10.1373/clinchem.2017.274175
61. La'ulu S.L., Suh-Lailam B.B., Davis K.W. et al. Comparative analysis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and other laboratory markers for lupus nephritis: a cross-sectional investigation. *Ann. Clin. Biochem.* 2017;54(2):240–5. DOI: 10.1177/0004563216651888
62. Nicolaou O., Kousios A., Hadjisavvas A. et al. Biomarkers of systemic lupus erythematosus identified using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. *J. Cell. Mol. Med.* 2017;21:993–1012. DOI: 10.1111/jcmm.13031
63. Lu R., Munroe M.E., Guthridge J.M., James J.A. et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J. Autoimmunity.* 2016;74:182–193. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.001

Поступила 30.07.2022

#### Информация об авторах/Information about the authors

Панафидина Татьяна Александровна (Panafidina Tatiana A.) — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Попкова Татьяна Валентиновна (Popkova Tatiana V.) — д-р мед. наук, руководитель отдела системных ревматических заболеваний, заведующая лабораторией системной красной волчанки ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Лила Александр Михайлович (Lila Alexander M.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>