

УДК 616.5-002.52-071-08

Г.А. Игнатенко, И.В. Ракитская, Г.Г. Тарадин, А.Л. Христуленко, Т.Е. Куглер

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: АКЦЕНТЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – мультисистемное заболевание соединительной ткани, характеризующееся гетерогенным поликлональным аутоантительным ответом, которое оказывает существенное влияние на индивидуальное и общественное здоровье, являясь одной из 20 основных причин женской смертности в возрасте от 5 до 64 лет [1-3]. В развитии заболевания весомую роль играют пол, раса и социально-экономический статус [4-6]. Кроме того признается значение генетической предрасположенности и воздействия окружающей среды на восприимчивость к СКВ [7]. Проведенные в последние годы исследования показали, что заболевание встречается чаще, чем считалось ранее, вероятно из-за улучшения диагностики СКВ [5-7]. Скорректированные показатели распространенности волчанки во всем мире приближаются или даже превышают 50-100 на 100 тыс. взрослых.

Клиническая и серологическая гетерогенность волчанки обуславливает существенные сложности в её диагностике, особенно на самых ранних стадиях. В XXI веке международными группами, изучающими СКВ, предложены диагностические шкалы Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012 г. и European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR), 2019 г. [3, 8]. В последние десятилетия достигнуты существенные результаты в лечении заболевания за счёт применения патогенетически обоснованных лекарственных препаратов. Однако, несмотря на усилия, предпринимаемые исследователями в диагностике заболевания и внедряемые новые подходы лечения, достигнутое в 90-х годах улучшение выживаемости при СКВ существенно не изменилось [9, 10].

В настоящем обзоре представлен анализ современных данных, посвященных вопросам, вызывающим наибольшие трудности для врачей-ревматологов, – диагностике и лечению СКВ, включая как традиционные лекарственные препараты, так и новые методы терапии.

### Диагностические критерии системной красной волчанки

Для выявления относительно однородных групп пациентов с СКВ для их включения, прежде всего в научные исследования потребовалось создание единых классификационных критериев, первые из которых были разработаны в 1982 г. ACR [8, 11, 12]. Кроме того, классификационные критерии применимы и в клинической практике для диагностики заболевания, особенно в его дебюте или при атипичной/стёртой манифестации.

С 1982 г. по настоящее время было предложено несколько систем диагностических критериев СКВ, включающих как клинические, так и лабораторные признаки, с возрастающей со временем ролью иммунологических параметров. В таблице суммированы классификационные критерии СКВ, разработанные в период с 1982 по 2019 гг.

Что касается иммунологических аспектов, то, начиная с критериев ACR 1982 г. [12], было включено определение аутоантител, в частности, наличие антител к нативной или двухспиральной ДНК в аномальном титре или антител к ядерному антигену Sm. В пересмотре критериев ACR 1997 г. [13] наличие антифосфолипидных антител было введено в качестве критерия для определения этого иммунологического нарушения.

Критерии SLICC 2012 г. [8] подтвердили значимость этих аутоантител, а также представили наличие низких уровней комплемента (низкий уровень C3, низкий уровень C4 или низкий уровень CH50), отражающих потребление ранних факторов классического пути образования комплемента, вторичное по отношению к отложениям иммунокомплексов в тканях. Основная позиция шкалы SLICC – ни клинические критерии, ни положительные серологические тесты сами по себе не подтверждают диагноз СКВ, по-

Таблица.

Классификационные критерии СКВ, разработанные American College of Rheumatology, Systemic Lupus International Collaborating Clinics и European League Against Rheumatism

ACR 1982	ACR 1997	SLICC 2012	EULAR/ACR 2019 – балльная оценка
			Лихорадка – 2
Кожные проявления: ✖ скуловая сыпь ✖ дискоидная сыпь ✖ фотосенсибилизация ✖ язвочки в полости рта Артриты	Кожные проявления: ✖ скуловая сыпь ✖ дискоидная сыпь ✖ фотосенсибилизация ✖ язвочки в полости рта Неэрозивные артриты	Кожные проявления: ✖ острая или подострая кожная волчанка ✖ хроническая кожная волчанка ✖ язвочки в полости рта или в полости носа ✖ алопеция, не оставляющая рубцов Синовиты	Кожные проявления: ✖ острая кожно-слизистая волчанка – 6 ✖ подострая кожная или дискоидная волчанка – 4 ✖ язвочки в полости рта – 2 ✖ алопеция, не оставляющая рубцов – 2 Поражение мышечно-скелетного и суставного аппарата – 6
Серозит: ✖ плеврит ✖ перикардит	Серозит: ✖ плеврит ✖ перикардит	Серозит: ✖ плеврит ✖ перикардит	Серозит: ✖ плеврит или перикардит – 5 ✖ острый перикардит – 6
Нарушение почечной функции: ✖ персистирующая протеинурия ✖ клеточные цилиндры	Нарушение почечной функции: ✖ персистирующая протеинурия ✖ клеточные цилиндры	Нарушение почечной функции: ✖ персистирующая протеинурия ✖ эритроцитарные цилиндры	Нарушение почечной функции: ✖ протеинурия > 0,5 г/сутки – 4 ✖ по результатам биопсии II класс волчаночного нефрита – 8 ✖ IV класс волчаночного нефрита – 10
Неврологические нарушения: ✖ эпилептиформные припадки ✖ психозы	Неврологические нарушения: ✖ эпилептиформные припадки ✖ психозы	Неврологические нарушения: ✖ эпилептиформные припадки ✖ психозы ✖ множественный мононеврит ✖ миелит ✖ периферическая или краниальная нейропатия ✖ острое спутанное состояние	Неврологические нарушения: ✖ эпилептиформные припадки – 5 ✖ психозы – 3 ✖ делирий – 2
Гематологические нарушения: ✖ гемолитическая анемия ✖ лейкопения ✖ лимфопения ✖ тромбоцитопения	Гематологические нарушения: ✖ гемолитическая анемия ✖ лейкопения ✖ лимфопения ✖ тромбоцитопения	Гематологические нарушения: ✖ гемолитическая анемия ✖ лейкопения ✖ лимфопения ✖ тромбоцитопения	Гематологические нарушения: ✖ гемолитическая анемия – 4 ✖ лейкопения – 3 ✖ тромбоцитопения – 4
Иммунологические критерии: ✖ положительные LE-клетки ✖ анти-DNA антитела ✖ анти-Sm антитела ✖ ложноположительный тест на сифилис	Иммунологические критерии: ✖ анти-DNA антитела ✖ анти-Sm антитела ✖ антифосфолипидные антитела	Иммунологические критерии: ✖ анти-DNA антитела ✖ анти-Sm антитела ✖ антифосфолипидные антитела ✖ снижение уровней комплемента (C3, C4, CH50) ✖ прямая проба Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	Иммунологические критерии: ✖ анти-dsDNA или анти-Sm антитела – 6 ✖ антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые или анти-β2 GPII или волчаночный антикоагулянт) – 2 ✖ уровень комплемента низкий C3 ИЛИ низкий C4 – 3 ✖ C3 И низкий C4 – 4
Антинуклеарные антитела Диагноз: Достоверен при наличии 4 и более критериев	Антинуклеарные антитела Диагноз: Достоверен при наличии 4 и более критериев	Антинуклеарные антитела Диагноз: Достоверен при наличии 4 и более критериев (при условии минимум одного иммунологического) ИЛИ при наличии «волчаночного нефрита» (при наличии ANA антител или анти-dsDNA антител).	Антинуклеарные антитела ≥1:80 (обязательный критерий) Диагноз: 10 баллов и более (учитываются только самые высокие баллы в каждом домене)

Примечания: ACR – American College of Rheumatology; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; EULAR/ACR – European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology; СКВ – системная красная волчанка; DNA – ДНК, дезоксирибонуклеиновая кислота; dsDNA – двуспиральная ДНК. Адаптировано из Igrue-Ventura J, López-Hoyos M. (2022) [11].

скольку, в конечном счете, в развитии заболевания основная роль отводится аутоантителам.

Наконец, в новых критериях EULAR/ACR 2019 г. иммунологические изменения были включены в домены классификации в рамках лабораторных критериев. Таким образом, специфические для волчанки антитела к Sm и двуспиральной ДНК были сгруппированы в один домен, антифосфолипидные антитела – во второй, а низкий уровень комплемента – в третий [11]. Критерии EULAR/ACR, 2019 г. определяют существующую на настоящее время номенклатуру СКВ и оптимизируют подходы к классификации заболевания. В соответствии с EULAR/ACR, 2019 г. для диагностики СКВ требуются как клинические, так и иммунологические данные, большинство пациентов с СКВ являются ANA-позитивными [3]. Пересмотрен взгляд на ANA: чувствительность положительного теста на ANA-антитела (превышающий эталонный рекомендуемый диапазон) составляет 97%, специфичность – 45%. Это позволило вынести наличие ANA антител в отдельный обязательный классификационный критерий [14]. Следует учитывать, что положительный тест на ANA может обнаруживаться при различных аутоим-

мунных заболеваниях (в частности аутоиммунном тиреоидите, аутоиммунном заболевании печени), на фоне приема некоторых лекарственных препаратов, а также у пациентов с вирусными инфекциями [15].

На рисунке 1 представлен диагностический подход при подозрении на СКВ с использованием классификационных критериев EULAR/ACR, 2019 г. В соответствии с критериями EULAR/ACR, 2019 для диагностики СКВ требуется положительный результат теста на ANA. У пациентов с отрицательным тестом на ANA в качестве альтернативного критерия включения в диагностический поиск можно использовать выявление низкого уровня комплемента и/или антител к фосфолипидам. Для пациентов, у которых число баллов по шкале EULAR/ACR, 2019 < 10, для диагностики СКВ может быть использовано наличие фоточувствительности (определяемой в соответствии с критериями ACR, 1997) или сочетание иммунологических и клинических признаков. ANA – антинуклеарные антитела; EULAR/ACR – European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology. Адаптировано из Fanouriakis A. et al. (2021). [17].

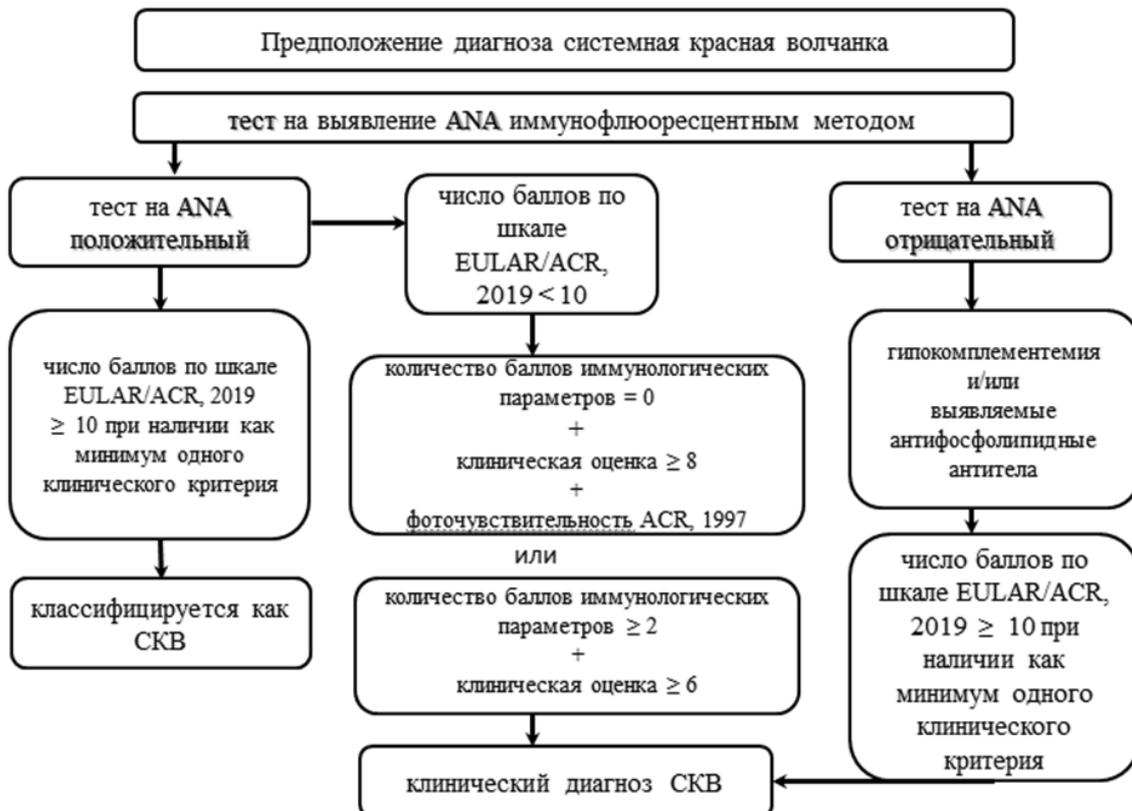


Рис. 1. Диагностический подход при подозрении на системную красную волчанку и использование классификационных критериев в установлении клинического диагноза.

Стоит отметить, что значение аутоантител при СКВ не ограничивается лишь участием в патогенезе заболевания. Установлено более широкое их значение в выполнении защитных функций, мониторинге активности заболевания и оценке его прогноза. Спектр аутоантител при волчанке превышает 200 единиц, причем большая часть не включены в критерии классификации EULAR/ACR, 2019 г., несмотря на обнаружение у больных СКВ [16].

Модификация классификационных критериев СКВ за счет повышения их чувствительности дала возможность диагностировать заболевание на ранних стадиях. И хотя для подтверждения диагноза требуются лабораторные исследования, предположить его можно только на основании клинических данных.

### **Особенности основных шкал активности/обострений/повреждений при системной красной волчанке**

Оценка активности СКВ остается сложной задачей, учитывая мультисистемный характер заболевания, известного своей изменчивостью как среди разных больных, так и у одного и того же пациента с течением времени. В то же время необходимость анализа активности продиктована влиянием этого показателя на тактику лечения и прогноз заболевания.

В рекомендациях EULAR/ACR, 2019 по лечению СКВ требуется оценивать активность заболевания по крайней мере по одной из оценочных шкал при каждом посещении больным врача и индексы органного повреждения один раз в год [18]. Наиболее часто используемыми являются следующие оценочные шкалы активности СКВ:

- ✧ SLE Disease Activity Index (SLEDAI);
- ✧ British Isles Lupus Activity Group (BILAG);
- ✧ Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA) – SLEDAI.

SLEDAI-2K является модификацией исходной шкалы SLEDAI, разработанной в 1985 г., позволяющей документировать персистирующую активность заболевания по следующим признакам: сыпь, алопеция, язвы слизистых оболочек и протеинурия. Ее чувствительность и способность определять исходы была доказана при сравнении с классической шкалой SLEDAI [19, 20]. Шкала SLEDAI-2K позволяет проанализировать выраженность 24 клинических и лабораторных проявлений в течение 28 дней; степень тяжести поражения органов оценивается по шкале от 1 до 8 (диапазон от 0 до 105 баллов). В зависимости от суммы баллов используются следующие степени активности СКВ:

- ✧ SLEDAI = 0 ремиссия;
- ✧ SLEDAI = 1–4 низкая активность;

- ✧ SLEDAI = 5–10 умеренная активность;
- ✧ SLEDAI > 10 высокая активность [19].

Клинически значимые изменения, выявленные с применением шкалы SLEDAI-2K, трактуются следующим образом:

- ✧ повышение > 3 баллов – обострение;
- ✧ снижение < 3 баллов – улучшение (положительная динамика);
- ✧ ± 3 – персистирующая активность [19].

При использовании шкалы SLEDAI-2K следует учитывать, что причиной пиурии может быть инфекция мочевой системы; алопеция или лейкопения могут быть обусловлены применением препарата цитотоксического действия. Необходимо дифференцировать возникновение инсультов и других нервно-психических нарушений у пациентов с СКВ как результат атеросклеротического поражения, метаболических нарушений, побочных эффектов применяемых препаратов от проявлений основного заболевания.

Модифицированная версия шкалы SLEDAI (SELENA-SLEDAI) была разработана в ходе исследования Safety of Estrogens in Lupus National Assessment (SELENA) для выявления обострений СКВ, времени их возникновения, количества и интенсивности [21]. Обострения определяются изменением в баллах SLEDAI и/или отдельных проявлений и/или изменением в лечении и/или необходимостью в госпитализации. Минимальное/умеренное обострение констатируется при изменении оценки по шкале SELENA-SLEDAI на 3 балла и более (но не более чем на 12); увеличении дозы преднизолона, но не более 0,5 мг/кг/день; добавлении нестероидного противовоспалительного препарата, гидроксихлорохина (ГХ). Тяжелое обострение рассматривается при изменении оценки по шкале SELENA-SLEDAI до >12 баллов; увеличении дозы преднизолона до >0,5 мг/кг/день; добавлении к терапии циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетила или биологических препаратов; госпитализации.

Применяя шкалу SELENA-SLEDAI, следует учитывать, что тяжелое обострение может развиться, в том числе, в результате небольшого увеличения активности заболевания. Изменения в лечении расцениваются как обострение, даже в случае персистирующей активности заболевания. Нет различий между легкими и умеренными обострениями, так как даже незначительное обострение приводит к нарастающему повреждению органов или систем [20].

Чтобы определить степень повреждения органов, определяющих неблагоприятные клинические исходы и смерть, применяется шкала SDI (SLICC/ACR Damage Index), которая позволяет оценить простот необратимых повреждений

в 12 системах органов [18]. Шкала оценивает повреждение, вызванные как самим заболеванием, так и побочными эффектами принимаемых лекарственных препаратов (глюкокортикоидами (ГК) или циклофосфамидом).

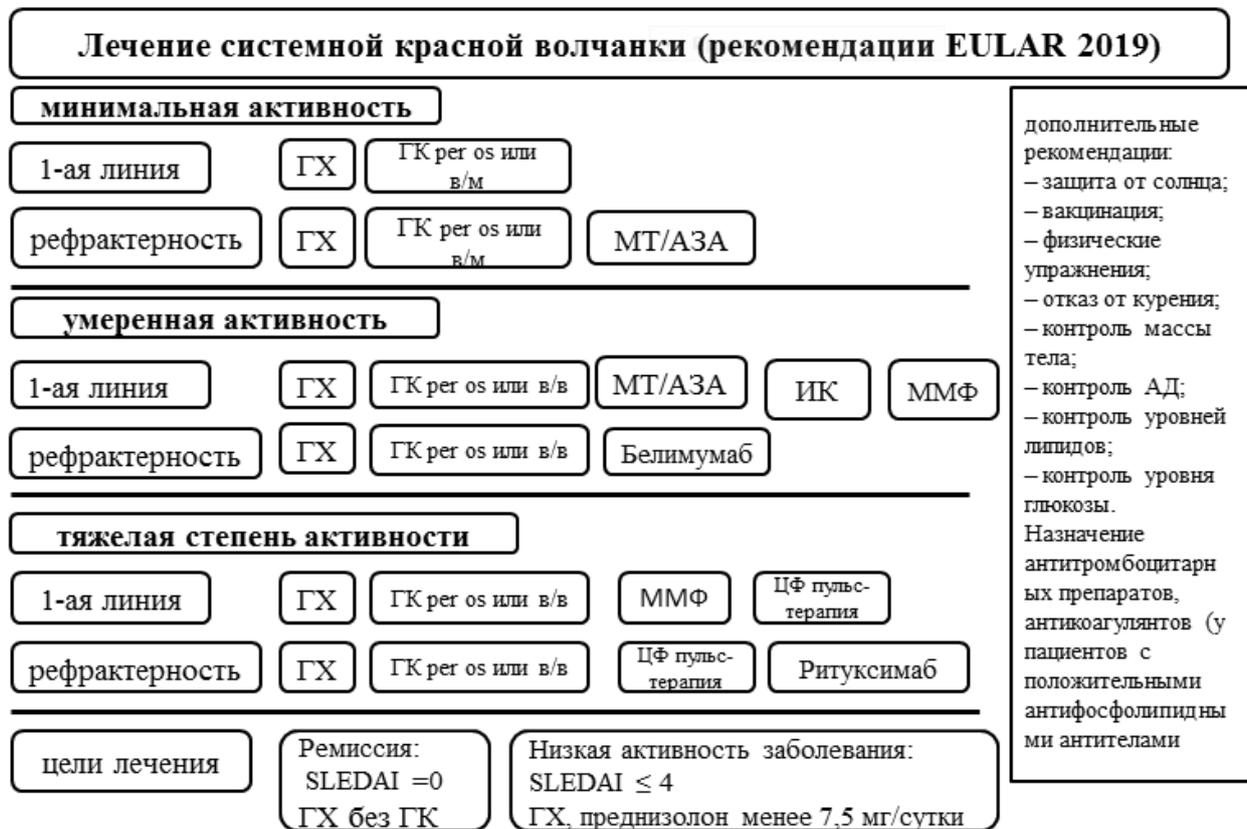
Оценка повреждения по шкале SDI:

- ✦ SDI = 0 нет повреждения;
- ✦ SDI ≥ 1 имеются необратимые повреждения;
- ✦ SDI ≥ 3 имеются тяжелые повреждения.

Любое увеличение баллов по шкале SDI является прогностически значимым, связанным с дальнейшим накоплением органических повреждений и ростом риска смертности. При использовании шкалы SDI следует учитывать, что оцениваются элементы, присутствующие в течение как минимум 6 мес. (то есть обратимые проявления, например протеинурия, алоpecia необходимо трактовать с осторожностью). SDI может увеличиваться со временем, отдельные элементы шкалы оцениваются в равной степени, независимо от степени ущерба и влияния на качество жизни.

### Лечение системной красной волчанки – традиционные препараты

В связи с неустановленной до конца этиологией и мультисистемным характером СКВ лечение пациентов является патогенетическим с применением комплексных подходов. Информация по лечению больных с волчанкой, основанная на результатах клинических исследований, суммирована в рекомендациях EULAR, впервые опубликованных в 2008 г. и обновленных в 2019 г. [18, 22]. Целями лечения является увеличение выживаемости больных, предотвращение повреждения органов и улучшение качества жизни. Терапия должна быть направлена на снижение активности заболевания, достижение ремиссии, предотвращение обострений [23]. Лечение СКВ проводится с применением противовоспалительных препаратов, ГК, иммунодепрессантов. В последние годы используются также новые биологические агенты [24]. Существенная проблема лечения пациентов с СКВ связана с неспособностью ряда лекарственных средств подавлять отдельные проявления заболевания, например волчаночный гломерулонефрит (ВГН),



**Рис. 2.** Лечение системной красной волчанки в соответствии с рекомендациями EULAR 2019 г. ГХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; MT – метотрексат; AZA – азатиоприн; ИК – ингибитор кальциневрина; ММФ – микофенолат мофетил, ЦФ – циклофосфамид; в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно; АД – артериальное давление. Адаптировано из Fanouriakis A. et al. (2021). [17].

и вместе с тем демонстрировать обнадеживающие результаты для других его проявлений, таких как гематологические, кожно-слизистые или суставные поражения [23, 25]. Иммуносупрессивная терапия способна предотвратить рецидив заболевания более чем у половины пациентов, вместе с тем лечение высокими дозами этих препаратов увеличивает риск развития тяжелой инфекции и смерти [26, 27]. На рисунке 2 схематически представлена стратегия лечения СКВ, в соответствии с рекомендациями EULAR 2019 г. Определение тяжести СКВ основывается на наличии поражений главных органов и/или одновременно высокой активности заболевания в нескольких второстепенных органах, и/или необходимости в применении высоких доз глюкокортикоидов и/или иммуносупрессивной терапии.

### **Противомалярийные препараты: гидроксихлорохин, хлорохин, мепакрин**

Первоначально представитель противомалярийных препаратов ГХ использовался для лечения паразитарной инфекции *Plasmodium*, откуда и произошло название класса. Имеющиеся ранее показания для этих препаратов, которые ограничивались лишь кожными и суставными проявлениями заболевания, существенно изменились [18, 22]. На сегодняшний день установлено, что противомалярийные препараты могут снизить смертность у больных СКВ более чем на 50%, причем их влияние на исходы связано не только с воздействием на патогенез самого заболевания, но и обусловлено положительными плейотропными эффектами [28, 29]. Улучшение долгосрочного прогноза опосредовано не только их влиянием на активность СКВ, но и снижением на фоне применения представителей класса риска тромбоза, сосудистых заболеваний и развития органных повреждений. Основными благоприятными результатами противомалярийных препаратов в лечении пациентов с СКВ являются дополнительные антитромботический, гиполипидемический, сахароснижающий, противомикробный и глюкокортикоидсберегающий эффекты [29, 30].

Имеются некоторые индивидуальные особенности применения отдельных представителей противомалярийных препаратов. ГХ может быть единственным препаратом, необходимой при легком течении СКВ [18]. Хлорохин не имеет терапевтических преимуществ перед ГХ, однако проявляет более высокую токсичность. В случаях подтвержденной токсичности на зрение вместо ГХ можно использовать мепакрин. Также мепакрин можно комбинировать с ГХ при СКВ с рефрактерным поражением суставов, кожи, плевры или перикарда.

Имеются некоторые индивидуальные особенности применения отдельных представителей противомалярийных препаратов. При легком течении СКВ применяется ГХ, который считается наиболее безопасным представителем класса [18, 31]. Серьезным побочным эффектом применения противомалярийных препаратов является макулопатия, развитие которой выявляется у  $\approx 2\%$  пациентов при назначении хлорохина и  $0,1\%$  пациентов при лечении ГХ в течение 10 лет. В случаях подтвержденной окулотоксичности возможна замена ГХ на мепакрин [32]. Также мепакрин можно комбинировать с ГХ при СКВ с рефрактерным поражением суставов, кожи, плевры или перикарда. Для минимизации риска развития окулотоксичности рекомендуется строгий контроль дозы принимаемого противомалярийного препарата (не более 5 мг/кг/сут), а также регулярный осмотр офтальмолога [33]. Другие побочные эффекты противомалярийных препаратов включают желудочно-кишечные расстройства, сыпь, гиперпигментацию кожи, ногтей и десен, зуд. Кардиотоксичность, включая удлинение интервала QT, при лечении ГХ развивается крайне редко. Возможно также появление желтоватого окрашивания кожи (мепакин). Следует отметить, что применение ГХ и хлорохина безопасно во время беременности и кормления грудью [30, 34, 35]. В то же время назначение мепакрина не рекомендуется во время беременности и период лактации из-за отсутствия данных о безопасности [31].

Таким образом, среди базисных препаратов, применяемых в лечении СКВ, значимая роль отводится ГХ и другим противомалярийным препаратам [18, 36]. В руководствах EULAR/ACR 2019 г. рекомендуется бессрочная терапия ГХ (если нет противопоказаний) для всех пациентов с СКВ, включая пациентов с ВГН и во время беременности [18]. В обновленных рекомендациях EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по лечению ВГН говорится, что использование ГХ связано с уменьшением риска развития почечной недостаточности и смертности у пациентов с СКВ с поражением почек [37].

### **Глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон)**

ГК – один из основных классов препаратов, применяемых для начальной и поддерживающей терапии СКВ. В настоящее время одним из ведущих направлений изучения их применения является необходимость свести к минимуму токсическое воздействие ГК, поскольку развитие инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза при СКВ нередко обусловлено принимаемыми препаратами, а не самим заболеванием [27, 33]. Проведенными исследо-

ваниями доказано, что токсичность ГК в значительной степени зависит от дозы и длительности их применения [31, 38]. Одновременно отмечены успехи при применении более низких доз перорального преднизолона в лечении пациентов с тяжелыми формами СКВ, например с ВГН [39, 40]. В случаях длительного применения ГК представляется более разумным использовать 5 мг/сут преднизолона в связи с доказанной способностью к накоплению препарата даже при дозах 5-7,5 мг/сут. Его токсичность повышается при применении в дозировке >30 мг/сут без значительных дополнительных терапевтических эффектов. Для быстрой индукции ремиссии при умеренно-тяжелых обострениях рекомендована пульс-терапия метилпреднизолоном 125-500 мг/сут в течение 3 дней. Конечной целью лечения считается достижение ремиссии с возможностью полного прекращения приема ГК [31].

Пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с ранним назначением иммуносупрессивных препаратов, не ограничиваясь пациентами с тяжелым течением заболевания, и применение ГК могут способствовать быстрому и длительному контролю активности волчанки, со снижением не только частоты развития побочных эффектов, связанных с применением ГК, но и сердечно-сосудистых и других органных повреждений СКВ [18, 39]. Известными побочными эффектами, развивающимися при кратковременном применении ГК, являются ожирение, стрии, артериальная гипертензия, гирсутизм, акне, инфекции; при средне- и долгосрочном применении – остеонекроз, остеопороз, сердечно-сосудистые осложнения, катаракта, инфекции. Пульс-терапия до 500 мг/день в течение 3 дней не вызывает усугубление повреждений или значительных побочных эффектов [18, 37]. ГК безопасны при беременности в низких дозах [34]. Высокие дозы могут вызывать побочные эффекты, такие как преэклампсия, гестационный диабет и инфекции.

#### **Иммунодепрессанты**

Небиологические иммунодепрессанты назначают пациентам с умеренной и тяжелой волчанкой с целью взятия под контроль активности заболевания, предотвращения обострений, снижения дозы принимаемых ГК для профилактики развития побочных эффектов. Эффективность и безопасность применения иммунодепрессантов у пациентов с ВГН доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Их использование у пациентов с СКВ без поражения почек изучено менее широко [25]. Выбор того или иного представителя зависит от преобладающих проявлений заболева-

ния, возраста пациента и детородного потенциала, соображений безопасности и стоимости лечения.

Метотрексат эффективен при лечении мышечно-скелетных, кожных проявлений заболевания, серозитов. Препарат демонстрирует мягкий стероид-сберегающий эффект. При назначении метотрексата возможны нежелательные явления со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и гематологические проявления, которые снижаются при совместном приеме с фолиевой кислотой. Рекомендуется избегать назначения метотрексата у пожилых пациентов и/или в случае снижения скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин. Противопоказан при беременности и лактации [18, 41].

Азатиоприн демонстрирует свою эффективность в лечении широкого спектра проявлений СКВ, включая конституциональные, гематологические, неврологические проявления и васкулиты. Препарат поддерживает ответ после индукции ремиссии с применением циклофосфамида, обладает мягким стероид-сберегающим эффектом. Возможно токсическое влияние азатиоприна на печень, желудочно-кишечный тракт, на фоне его применения наблюдаются отдельные гематологические нежелательные явления. Возможно лекарственное взаимодействие при одновременном применении с аллопуринолом. Препарат безопасен для использования во время беременности и лактации (доза  $\geq$  2 мг/кг/день) [26, 36].

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус, воклоспорин) используются в сочетании с микофенолатом в отдельных случаях ВГН. Относятся к препаратам третьей линии: то есть их назначение требуется, когда другие варианты недоступны или непереносимы, при рефрактерных кожных и гематологических проявлениях заболевания. К возможным побочным явлениям относят метаболические нарушения (гипертензия, дислипидемия, гипергликемия), нарушение функции почек (повышение уровня креатинина в сыворотке, гиперкалиемия) и желудочно-кишечные расстройства, гиперплазию десен, тремор. Безопасны для использования во время беременности (рекомендуется постоянно использовать фолиевую кислоту) [42-44].

Микофенолат мофетил считается терапией первой линии ВГН. Кроме того, препарат эффективен при широком спектре других проявлений СКВ, включая среднетяжелые и тяжелые гематологические проявления заболевания. Используется для поддержания ответа после индукции ремиссии достигнутой циклофосфамидом. На фоне применения микофенолат мо-

фетила возможно возникновение желудочно-кишечных, гематологических (лейкопения развивается реже, чем при применении азатиоприна), инфекционных (особенно при применении в дозе 3 г/сут или при высоких дозах ГК) осложнений. Препарат противопоказан при беременности и лактации [26, 40].

Циклофосфамид применяется в терапии первой линии ВГН, а также тяжелых или рефрактерных проявлений СКВ, включая почечные, нейropsychические, гематологические проявления, васкулиты. В большинстве случаев предпочтительна низкая доза (500 мг 1 раз в две недели 4 раза в/в), тогда как высокая доза может быть показана при особенно тяжелом течении заболевания (0,75-1 г/м<sup>2</sup> в месяц 6-7 раз в/в) [40]. На фоне применения циклофосфамида возможно развитие гематологических, инфекционных и мочевых (цистит) нежелательных явлений (особенно при применении высоких доз циклофосфамида). При использовании высоких доз доказана гонадная токсичность (возрастная и дозозависимая). Циклофосфамид противопоказан при беременности (в отдельных случаях разрешается использовать во втором/третьем триместре) и в период лактации [40, 45].

### **Особенности терапии волчаночного гломерулонефрита**

ВГН является одним из наиболее тяжелых органных проявлений СКВ. Варианты лечения пациентов с ВГН с каждым годом расширяются. В качестве индукционной терапии первой линии активного пролиферативного ВГН согласно EULAR/ACR 2019 г. рекомендуются низкие дозы циклофосфамида внутривенно (болюсы 500 мг, каждые две недели, всего шесть раз) или микофенолат (целевая доза мофетила 2-3 г/день в течение 6 месяцев). В последнее время частью многоцелевых схем лечения ВГН все чаще становятся ингибиторы кальциневрина, особенно такролимус и воклоспорин. Пациенты, у которых отмечается устойчивое снижение протеинурии со стабилизацией или улучшением скорости клубочковой фильтрации, могут быть переведены на поддерживающую терапию либо микофенолатом (особенно, если тот же препарат применялся для индукции или при более тяжелых формах нефрита), либо азатиоприном [18, 40, 45].

Клинический ответ на проводимую медикаментозную терапию оценивают путем измерения уровня креатинина в сыворотке и экскреции белка с мочой, а также при микроскопическом исследовании осадка мочи. Морфологическое исследование является единственным достоверным методом подтверждения эффективности лечения ВГН, но проведение повторной

биопсии почек не является целесообразным в рутинной клинической практике.

### **Клеточная терапия, направленная на волчаночные В-клетки**

Характерная для СКВ дисфункция В-клеток служит мишенью для новых биологически активных препаратов.

Белимумаб представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF), который регулирует их выживание. Повышенные уровни циркулирующего фактора активации В-клеток характерны для СКВ и коррелируют с высокой активностью заболевания и повышенными концентрациями антител против двухспиральной ДНК. В двух исследованиях III фазы (BLISS-52 и BLISS-76) у пациентов, получавших белимумаб в дополнение к стандартной терапии, наблюдаемый индекс ответа на лечение при СКВ был выше по сравнению с плацебо [46, 47]. Пациенты с активным ВГН были исключены из этих исследований. Следует отметить, что добавление белимумаба к стандартной терапии привело к значительному сокращению тяжелых обострений, снижению кумулятивного воздействия ГК, снижению числа необратимых повреждений органов и улучшению качества жизни.

На основе экспериментальных данных, подчеркивающих роль BAFF в формировании внутри почечных лимфоидных структур, а также ретроспективного анализа исследований BLISS-52/76, предполагающих возможные антипротениурические эффекты белимумаба, его применение было изучено у пациентов с активным ВГН [48]. Белимумаб в сочетании со стандартной терапией (циклофосфамид или микофенолат, а затем азатиоприн или микофенолат соответственно) превосходил стандартную терапию в отдельности по достижению первичной конечной точки [31].

Ритуксимаб – моноклональное анти-CD20-антитело, вызывающее истощение В-клеток. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях ритуксимаб не смог продемонстрировать свое превосходство над стандартным лечением СКВ и ВГН, возможно, в результате мощной фоновой терапии и недостатков дизайна исследования [49, 50]. Тем не менее, наблюдательные исследования подтверждают эффективность препарата при наличии затруднений в лечении волчанки традиционными лекарственными препаратами, в том числе при тяжелой суставной, гематологической, кожной и почечной и психоневрологической патологии [51].

Ответ на проводимую терапию ритуксимабом наблюдается приблизительно у 65-80% пациентов через 3-9 мес, с особенно высокими по-

казателями ремиссии (61 %) при иммунной цитопении. Рецидивы фиксируются довольно часто (25-40%), но у 80% пациентов они успешно поддаются лечению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время диагностика СКВ основывается на рекомендациях SLICC и EULAR/ACR 2019. Определение уровня большинства аутоантител при СКВ, в большей степени направлено на изучение активности заболевания, а не выступает лишь в качестве диагностических критериев заболевания. Будущие исследования в этой области, вероятно, покажут, можно ли рассматривать СКВ как заболе-

вание с множественными клиническими фенотипами, связанными с различными классификационными критериями, в которых аутоантитела занимают ведущее место.

Сохраняется необходимость в новых методах лечения СКВ, поскольку персистирующая активность заболевания, несмотря на одобренные в настоящее время методы лечения, нередко наблюдается среди пациентов с волчанкой, а токсичность таких препаратов, как ГК и циклофосфамид, в значительной степени влияет на качество жизни. Результаты исследований новых биологических агентов обнадеживают, но ни один из них пока не стал панацеей для пациентов с СКВ.

*Г.А. Игнатенко, И.В. Ракитская, Г.Г. Тарадин, А.Л. Христуленко, Т.Е. Куглер*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: АКЦЕНТЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ

В обзоре фиксируется внимание на существующих в настоящий момент классификационных критериях диагностики системной красной волчанки (СКВ). Обсуждается структура и значение диагностических шкал Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012 г. и European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR), 2019 г. Описываются наиболее часто используемые шкалы активности, обострений, повреждения СКВ, особенности их применения в клинической практике. Также в статье обобщаются современные данные о лечении СКВ. Отмечается, что лечение заболевания помимо

превентирования обострений, должно быть направлено на предотвращение повреждения органов, увеличение выживаемости и улучшение качества жизни. Приводится стратегия лечения СКВ в соответствии с рекомендациями EULAR/ACR, 2019 г. Разбираются как традиционные классы препаратов, применяющиеся в лечении волчанки (противомаларийные препараты, иммунодепрессанты), так и новые методы терапии.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, диагностические критерии, активность, шкалы активности заболевания, лечение.

*G.A. Ignatenko, I.V. Rakitskaya, G.G. Taradin, A.L. Khristulenko, T.E. Kugler*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

### CURRENT CONCEPTS ABOUT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ACCENTS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT

The review focuses on the currently existing classification criteria for diagnosing systemic lupus erythematosus (SLE). The structure and significance of the diagnostic scales Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012 and European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR), 2019 are discussed. The most commonly used scales of activity, exacerbations, and damage to SLE are described, as well as the features of their use in clinical practice. The article also summarizes current data on the treatment of SLE. It is noted that the treatment of the

disease, in addition to preventing exacerbations, should be aimed at preventing organ damage, increasing survival and improving the quality of life. A strategy for the treatment of SLE is presented in accordance with the EULAR/ACR, 2019 recommendations. Both traditional classes of drugs used in the treatment of lupus (antimalarial and immunosuppressive drugs) and new methods of therapy are analyzed.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, diagnostic criteria, activity, disease activity index, treatment.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дядык А.И. Багрий А.Э. Системная красная волчанка. Донецк: КП «Регион»; 2003. 463.
2. Yen E.Y., Singh R.R. Brief Report: Lupus – An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 1251-1255. doi: 10.1002/art.40512
3. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R., Smolen J.S., Wofsy D., Boumpas D.T., Kamen D.L., Jayne D., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N., Diamond B., Gladman D.D., Hahn B., Hiepe F., Jacobsen S., Khanna D., Lerstrøm K., Massarotti E., McCune J., Ruiz-Irastorza G., Sanchez-Guerrero J., Schneider M., Urowitz M., Bertsias G., Hoyer B.F., Leuchten N., Tani C., Tedeschi S.K., Touma Z., Schmajuk G., Anic B., Assan F., Chan T.M., Clarke A.E., Crow M.K., Czirájk L., Doria A., Graninger W., Halda-Kiss B., Hasni S., Izmirly P.M., Jung M., Kumánovics G., Mariette X., Padjen I., Pego-Reigosa J.M., Romero-Diaz J., Rúa-Figueroa Fernández I., Seror R., Stummvoll G.H., Tanaka Y., Tektonidou M.G., Vasconcelos C., Vital E.M., Wallace D.J., Yavuz S., Meroni P.L., Fritzler M.J., Naden R., Dörner T., Johnson S.R.. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
4. Дядык А. И. Багрий А.Э., Ракитская И.В., Шукина Е.В. Системная красная волчанка: некоторые вопросы этиологии и патофизиологии. *Укр. ревматол. журнал.* 2009; 2: 61-66.
5. Barber M.R.W., Drenkard C., Falasinnu T., Hoi A., Mak A., Kow N.Y., Svenungsson E., Peterson J., Clarke A.E., Ramsey-Goldman R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17 (9): 515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1.
6. Rees F., Doherty M., Grainge M., Davenport G., Lanyon P., Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (1): 136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334
7. Gergianaki I., Bortoluzzi A., Bertsias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32 (2): 188-205. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.004
8. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N., Isenberg D., Wallace D.J., Nived O., Sturfelt G., Ramsey-Goldman R., Bae S.C., Hanly J.G., Sánchez-Guerrero J., Clarke A., Aranow C., Manzi S., Urowitz M., Gladman D., Kalunian K., Costner M., Werth V.P., Zoma A., Bernatsky S., Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Jacobsen S., Buyon J.P., Maddison P., Dooley M.A., van Vollenhoven R.F., Ginzler E., Stoll T., Peschken C., Jorizzo J.L., Callen J.P., Lim S.S., Fessler B.J., Inanc M., Kamen D.L., Rahman A., Steinsson K., Franks A.G. Jr, Sigler L., Hameed S., Fang H., Pham N., Brey R., Weisman M.H., McGwin G Jr, Magder L.S.. 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
9. Mak A., Cheung M.W., Chiew H.J., Liu Y., Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41 (6): 830-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.002.
10. Tsang-A-Sjoe M.W.P., Bultink I.E.M.. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021; 60 (Suppl 6): vi21-vi28. doi: 10.1093/rheumatology/keab498.
11. Irure-Ventura J., López-Hoyos M. Disease criteria of systemic lupus erythematosus (SLE); the potential role of non-criteria autoantibodies. *J Transl Autoimmun.* 2022; 5: 100143. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100143
12. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J.G., Talal N., Winchester R.J.. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lu-

**REFERENCES**

1. Dyadyk A.I. Bagrii A.E. Sistemnaya krasnaya volchanka. Donetsk: KP «Region»; 2003. 463 (in Russian).
2. Yen E.Y., Singh R.R. Brief Report: Lupus – An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 1251-1255. doi: 10.1002/art.40512
3. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R., Smolen J.S., Wofsy D., Boumpas D.T., Kamen D.L., Jayne D., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N., Diamond B., Gladman D.D., Hahn B., Hiepe F., Jacobsen S., Khanna D., Lerstrøm K., Massarotti E., McCune J., Ruiz-Irastorza G., Sanchez-Guerrero J., Schneider M., Urowitz M., Bertsias G., Hoyer B.F., Leuchten N., Tani C., Tedeschi S.K., Touma Z., Schmajuk G., Anic B., Assan F., Chan T.M., Clarke A.E., Crow M.K., Czirájk L., Doria A., Graninger W., Halda-Kiss B., Hasni S., Izmirly P.M., Jung M., Kumánovics G., Mariette X., Padjen I., Pego-Reigosa J.M., Romero-Diaz J., Rúa-Figueroa Fernández I., Seror R., Stummvoll G.H., Tanaka Y., Tektonidou M.G., Vasconcelos C., Vital E.M., Wallace D.J., Yavuz S., Meroni P.L., Fritzler M.J., Naden R., Dörner T., Johnson S.R.. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
4. Dyadyk A. I. Bagrii A.E., Rakitskaya I.V., Shchukina E.V. Sistemnaya krasnaya volchanka: nekotorye voprosy etiologii i patofiziologii. *Ukr. revmatol. zhurnal.* 2009; 2: 61-66 (in Russian).
5. Barber M.R.W., Drenkard C., Falasinnu T., Hoi A., Mak A., Kow N.Y., Svenungsson E., Peterson J., Clarke A.E., Ramsey-Goldman R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17 (9): 515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1
6. Rees F., Doherty M., Grainge M., Davenport G., Lanyon P., Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (1): 136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334
7. Gergianaki I., Bortoluzzi A., Bertsias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32 (2): 188-205. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.004
8. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N., Isenberg D., Wallace D.J., Nived O., Sturfelt G., Ramsey-Goldman R., Bae S.C., Hanly J.G., Sánchez-Guerrero J., Clarke A., Aranow C., Manzi S., Urowitz M., Gladman D., Kalunian K., Costner M., Werth V.P., Zoma A., Bernatsky S., Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Jacobsen S., Buyon J.P., Maddison P., Dooley M.A., van Vollenhoven R.F., Ginzler E., Stoll T., Peschken C., Jorizzo J.L., Callen J.P., Lim S.S., Fessler B.J., Inanc M., Kamen D.L., Rahman A., Steinsson K., Franks A.G. Jr, Sigler L., Hameed S., Fang H., Pham N., Brey R., Weisman M.H., McGwin G Jr, Magder L.S.. 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
9. Mak A., Cheung M.W., Chiew H.J., Liu Y., Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41 (6): 830-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.002.
10. Tsang-A-Sjoe M.W.P., Bultink I.E.M.. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021; 60 (Suppl 6): vi21-vi28. doi: 10.1093/rheumatology/keab498.
11. Irure-Ventura J., López-Hoyos M. Disease criteria of systemic lupus erythematosus (SLE); the potential role of non-criteria autoantibodies. *J Transl Autoimmun.* 2022; 5: 100143. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100143
12. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J.G., Talal N., Winchester R.J.. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lu-

- pus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25 (11): 1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
13. 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
  14. Infantino M., Nagy E., Bizzaro N., Fischer K., Bossuyt X., Damoiseaux J. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2021; 5: 100139. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100139
  15. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R., Schoels M., Schneider M., Smolen J., Johnson S.R., Daikh D., Dörner T., Aringer M., Bertsias G.; Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. 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. Yaniv G., Twig G., Shor D.B., Furer A., Sherer Y., Mozes O., Komisar O., Slonimsky E., Klang E., Lotan E., Welt M., Marai I., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (1): 75-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.003
  17. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T.. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (1): 14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
  18. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N., Cervera R., Doria A., Gordon C., Govoni M., Houssiau F., Jayne D., Kouloumas M., Kuhn A., Larsen J.L., Lerström K., Moroni G., Mosca M., Schneider M., Smolen J.S., Svenungsson E., Tesar V., Tincani A., Trøldborg A., van Vollenhoven R., Wenzel J., Bertsias G., Boumpas D.T.. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (6): 736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
  19. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B.. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29 (2): 288-291.
  20. Mikdashi J., Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17 (1): 183. doi: 10.1186/s13075-015-0702-6
  21. Buyon J.P., Petri M.A., Kim M.Y., Kalunian K.C., Grossman J., Hahn B.H., Merrill J.T., Sammaritano L., Lockshin M., Alarcón G.S., Manzi S., Belmont H.M., Askanase A.D., Sigler L., Dooley M.A., Von Feldt J., McCune W.J., Friedman A., Wachs J., Cronin M., Hearth-Holmes M., Tan M., Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142 (12): 953-62. doi: 10.7326/0003-4819-142-12\_part\_1-200506210-00004
  22. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C., Font J., Gilboe I.M., Houssiau F., Huizinga T., Isenberg D., Kallenberg C.G., Khamashta M., Piette J.C., Schneider M., Smolen J., Sturfelt G., Tincani A., van Vollenhoven R., Gordon C., Boumpas D.T.; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (2): 195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
  23. Golder V., Tsang-A-Sjoe M.W.P. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatology.* 2020; 59 (Suppl 5): v19-v28. doi: 10.1093/rheumatology/keaa420.
  24. Paley M.A., Strand V., Kim A.H.. From mechanism to therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29 (2): 178-186. doi: 10.1097/art.1002/art.1780251101.
  13. 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
  14. Infantino M., Nagy E., Bizzaro N., Fischer K., Bossuyt X., Damoiseaux J. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2021; 5: 100139. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100139
  15. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R., Schoels M., Schneider M., Smolen J., Johnson S.R., Daikh D., Dörner T., Aringer M., Bertsias G.; Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. 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. Yaniv G., Twig G., Shor D.B., Furer A., Sherer Y., Mozes O., Komisar O., Slonimsky E., Klang E., Lotan E., Welt M., Marai I., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (1): 75-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.003
  17. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T.. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (1): 14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
  18. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N., Cervera R., Doria A., Gordon C., Govoni M., Houssiau F., Jayne D., Kouloumas M., Kuhn A., Larsen J.L., Lerström K., Moroni G., Mosca M., Schneider M., Smolen J.S., Svenungsson E., Tesar V., Tincani A., Trøldborg A., van Vollenhoven R., Wenzel J., Bertsias G., Boumpas D.T.. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (6): 736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
  19. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B.. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29 (2): 288-291.
  20. Mikdashi J., Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17 (1): 183. doi: 10.1186/s13075-015-0702-6
  21. Buyon J.P., Petri M.A., Kim M.Y., Kalunian K.C., Grossman J., Hahn B.H., Merrill J.T., Sammaritano L., Lockshin M., Alarcón G.S., Manzi S., Belmont H.M., Askanase A.D., Sigler L., Dooley M.A., Von Feldt J., McCune W.J., Friedman A., Wachs J., Cronin M., Hearth-Holmes M., Tan M., Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142 (12): 953-62. doi: 10.7326/0003-4819-142-12\_part\_1-200506210-00004
  22. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C., Font J., Gilboe I.M., Houssiau F., Huizinga T., Isenberg D., Kallenberg C.G., Khamashta M., Piette J.C., Schneider M., Smolen J., Sturfelt G., Tincani A., van Vollenhoven R., Gordon C., Boumpas D.T.; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (2): 195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
  23. Golder V., Tsang-A-Sjoe M.W.P. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatology.* 2020; 59 (Suppl 5): v19-v28. doi: 10.1093/rheumatology/keaa420
  24. Paley M.A., Strand V., Kim A.H.. From mechanism to therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29 (2): 178-186. doi: 10.1097/

- BOR.000000000000369
25. Pego-Reigosa J.M., Cobo-Ibáñez T., Calvo-Alén J., Loza-Santamaría E., Rahman A., Muñoz-Fernández S., Rúa-Figueroa Í. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65 (11): 1775-85. doi: 10.1002/acr.22035
  26. Broen J.C.A., van Laar J.M.. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (3): 167-178. doi: 10.1038/s41584-020-0374-8.
  27. Moreno-Torres V., Tarín C., Ruiz-Irastorza G., Castejón R., Gutiérrez-Rojas Á., Royuela A., Durán-Del Campo P., Mellor-Pita S., Tutor P., Rosado S., Sánchez E., Martínez-Urbistondo M., de Mendoza C., Yebra M., Vargas J.A.. Trends in hospital admissions and death causes in patients with systemic lupus erythematosus: Spanish National registry. *J Clin Med*. 2021; 10 (24): 5749. doi: 10.3390/jcm10245749
  28. Ponticelli C., Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16 (3): 411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168
  29. Dima A., Jurcut C., Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic and autoimmune diseases: where are we now? *Joint Bone Spine*. 2021; 88 (3): 105143. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105143
  30. Dima A., Jurcut C., Chasset F., Felten R., Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022; 14: 1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001
  31. Ruiz-Irastorza G., Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology*. 2020; 59 (Suppl 5): v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
  32. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M.A.. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (1): 20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
  33. Ugarte A., Danza A., Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (5): 482-489. doi: 10.1097/BOR.0000000000000527
  34. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В. Обзор рекомендаций Европейской Антиревматической Лиги по охране женского здоровья, планированию семьи, вспомогательному оплодотворению, ведению в период беременности и менопаузы больных системной красной волчанкой и/или антифосфолипидным синдромом. Медико-социальные проблемы семьи. 2017; 22 (2): 97-107.
  35. Saavedra M.Á., Miranda-Hernández D., Lara-Mejía A., Sánchez A., Morales S., Cruz-Reyes C., Cruz-Domínguez P., Medina G., Jara L.J.. Use of antimalarial drugs is associated with a lower risk of preeclampsia in lupus pregnancy: a prospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020; 23 (5): 633-640. doi: 10.1111/1756-185X.13830
  36. Gordon C., Amissah-Arthur M.B., Gayed M., Brown S., Bruce I.N., D'Cruz D., Empson B., Griffiths B., Jayne D., Khamashta M., Lightstone L., Norton P., Norton Y., Schreiber K., Isenberg D. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018; 57 (1): e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
  37. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K., Anders H.J., Aringer M., Bajema I., Boletis J., Frangou E., Houssiau F.A., Hollis J., Karras A., Marchiori F., Marks S.D., Moroni G., Mosca M., Parodis I., Praga M., Schneider M., Smolen J.S., Tesar V., Trachana M., van Vollenhoven R.F., Voskuyl A.E., Teng Y.K.O., van Leew B., Bertsias G., Jayne D., Boumpas D.T.. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
  38. Mok C.C., Tse S.M., Chan K.L., Ho LY. Effect of im-
  25. Pego-Reigosa J.M., Cobo-Ibáñez T., Calvo-Alén J., Loza-Santamaría E., Rahman A., Muñoz-Fernández S., Rúa-Figueroa Í. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65 (11): 1775-85. doi: 10.1002/acr.22035
  26. Broen J.C.A., van Laar J.M.. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (3): 167-178. doi: 10.1038/s41584-020-0374-8
  27. Moreno-Torres V., Tarín C., Ruiz-Irastorza G., Castejón R., Gutiérrez-Rojas Á., Royuela A., Durán-Del Campo P., Mellor-Pita S., Tutor P., Rosado S., Sánchez E., Martínez-Urbistondo M., de Mendoza C., Yebra M., Vargas J.A.. Trends in hospital admissions and death causes in patients with systemic lupus erythematosus: Spanish National registry. *J Clin Med*. 2021; 10 (24): 5749. doi: 10.3390/jcm10245749
  28. Ponticelli C., Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16 (3): 411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168
  29. Dima A., Jurcut C., Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic and autoimmune diseases: where are we now? *Joint Bone Spine*. 2021; 88 (3): 105143. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105143
  30. Dima A., Jurcut C., Chasset F., Felten R., Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022; 14: 1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001
  31. Ruiz-Irastorza G., Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology*. 2020; 59 (Suppl 5): v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
  32. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M.A.. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (1): 20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
  33. Ugarte A., Danza A., Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (5): 482-489. doi: 10.1097/BOR.0000000000000527
  34. Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V. Review of the recommendations of the European Antirheumatic League on women's health, family planning, assisted insemination, management during pregnancy and menopause of patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Medical and social problems of family. 2017; 22 (2): 97-107 (in Russian).
  35. Saavedra M.Á., Miranda-Hernández D., Lara-Mejía A., Sánchez A., Morales S., Cruz-Reyes C., Cruz-Domínguez P., Medina G., Jara L.J.. Use of antimalarial drugs is associated with a lower risk of preeclampsia in lupus pregnancy: a prospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020; 23 (5): 633-640. doi: 10.1111/1756-185X.13830
  36. Gordon C., Amissah-Arthur M.B., Gayed M., Brown S., Bruce I.N., D'Cruz D., Empson B., Griffiths B., Jayne D., Khamashta M., Lightstone L., Norton P., Norton Y., Schreiber K., Isenberg D. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018; 57 (1): e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
  37. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K., Anders H.J., Aringer M., Bajema I., Boletis J., Frangou E., Houssiau F.A., Hollis J., Karras A., Marchiori F., Marks S.D., Moroni G., Mosca M., Parodis I., Praga M., Schneider M., Smolen J.S., Tesar V., Trachana M., van Vollenhoven R.F., Voskuyl A.E., Teng Y.K.O., van Leew B., Bertsias G., Jayne D., Boumpas D.T.. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
  38. Mok C.C., Tse S.M., Chan K.L., Ho LY. Effect of im-

38. Mok C.C., Tse S.M., Chan K.L., Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus*. 2018; 27 (5): 722-727. doi: 10.1177/0961203317739129
39. Ruiz-Arruza I., Lozano J., Cabezas-Rodriguez I., Medina J.A., Ugarte A., Erdozain J.G., Ruiz-Iratorza G. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (4): 582-591. doi: 10.1002/acr.23322
40. Anders H.J., Saxena R., Zhao M.H., Parodis I., Salmon J.E., Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
41. Hannon C.W., McCourt C., Lima H.C., Chen S., Bennett C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 3 (3): CD007478. doi: 10.1002/14651858.CD007478.pub2
42. Mok C.C.. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31 (3): 429-438. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010
43. Ponticelli C., Podestà M.A.. Calcineurin inhibitors in lupus nephritis. *J Nephrol*. 2021; 34 (2): 399-402. doi: 10.1007/s40620-020-00757-6
44. Farouk S.S., Rein J.L.. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020; 27 (1): 56-66. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.006
45. Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H.. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76 (2): 265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
46. Furie R., Petri M., Zamani O., Cervera R., Wallace D.J., Tegzová D., Sanchez-Guerrero J., Schwarting A., Merrill J.T., Chatham W.W., Stohl W., Ginzler E.M., Hough D.R., Zhong Z.J., Freimuth W., van Vollenhoven R.F.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (12): 3918-30. doi: 10.1002/art.30613
47. Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E., Hall S., Levy R.A., Jimenez R.E., Li EK, Thomas M., Kim H.Y., León M.G., Tanasescu C., Nasonov E., Lan J.L., Pineda L., Zhong Z.J., Freimuth W., Petri M.A.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377 (9767): 721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
48. Dooley M.A., Houssiau F., Aranow C., D'Cruz D.P., Askana A., Roth D.A., Zhong Z.J., Cooper S., Freimuth W.W., Ginzler E.M.; BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013; 22 (1): 63-72. doi: 10.1177/0961203312465781
49. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., Utset T.O., Gordon C., Isenberg D.A., Hsieh H.J., Zhang D., Brunetta P.G.. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1): 222-33. doi: 10.1002/art.27233
50. Rovin B.H., Furie R., Latinis K., Looney R.J., Fervenza F.C., Sanchez-Guerrero J., Maciua R., Zhang D., Garg J.P., Brunetta P., Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (4): 1215-26. doi: 10.1002/art.34359
51. Quelhas da Costa R., Aguirre-Alastuey M.E., Isenberg D.A., Saracino A.M.. Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2018; 154 (12): 1432-1440. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3793
- munosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus*. 2018; 27 (5): 722-727. doi: 10.1177/0961203317739129
39. Ruiz-Arruza I., Lozano J., Cabezas-Rodriguez I., Medina J.A., Ugarte A., Erdozain J.G., Ruiz-Iratorza G. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (4): 582-591. doi: 10.1002/acr.23322
40. Anders H.J., Saxena R., Zhao M.H., Parodis I., Salmon J.E., Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
41. Hannon C.W., McCourt C., Lima H.C., Chen S., Bennett C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 3 (3): CD007478. doi: 10.1002/14651858.CD007478.pub2
42. Mok C.C.. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31 (3): 429-438. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010
43. Ponticelli C., Podestà M.A.. Calcineurin inhibitors in lupus nephritis. *J Nephrol*. 2021; 34 (2): 399-402. doi: 10.1007/s40620-020-00757-6
44. Farouk S.S., Rein J.L.. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020; 27 (1): 56-66. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.006
45. Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H.. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76 (2): 265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
46. Furie R., Petri M., Zamani O., Cervera R., Wallace D.J., Tegzová D., Sanchez-Guerrero J., Schwarting A., Merrill J.T., Chatham W.W., Stohl W., Ginzler E.M., Hough D.R., Zhong Z.J., Freimuth W., van Vollenhoven R.F.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (12): 3918-30. doi: 10.1002/art.30613
47. Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E., Hall S., Levy R.A., Jimenez R.E., Li EK, Thomas M., Kim H.Y., León M.G., Tanasescu C., Nasonov E., Lan J.L., Pineda L., Zhong Z.J., Freimuth W., Petri M.A.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377 (9767): 721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
48. Dooley M.A., Houssiau F., Aranow C., D'Cruz D.P., Askana A., Roth D.A., Zhong Z.J., Cooper S., Freimuth W.W., Ginzler E.M.; BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013; 22 (1): 63-72. doi: 10.1177/0961203312465781
49. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., Utset T.O., Gordon C., Isenberg D.A., Hsieh H.J., Zhang D., Brunetta P.G.. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1): 222-33. doi: 10.1002/art.27233
50. Rovin B.H., Furie R., Latinis K., Looney R.J., Fervenza F.C., Sanchez-Guerrero J., Maciua R., Zhang D., Garg J.P., Brunetta P., Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (4): 1215-26. doi: 10.1002/art.34359
51. Quelhas da Costa R., Aguirre-Alastuey M.E., Isenberg D.A., Saracino A.M.. Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2018; 154 (12): 1432-1440. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3793