

По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки – 2019: дискуссионные вопросы и комментарии

Попкова Т.В., Панафикина Т.А., Соловьев С.К.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Татьяна Валентиновна Попкова;
popkovatv@mail.ru

Contact:

Tatiana Popkova;
popkovatv@mail.ru

Поступила 28.08.19

Многообразие клинических проявлений системной красной волчанки (СКВ), волнообразное течение с чередованием ремиссий и обострений делают это заболевание одним из наиболее трудных для диагностики, лечения и оценки эффективности терапии.

Несмотря на то что разработанные в последние годы методы ранней диагностики, способы применения комбинированной патогенетической терапии и мониторинга течения болезни привели к увеличению выживаемости ($\geq 90\%$) и продолжительности жизни пациентов с СКВ, остается еще много нерешенных проблем. В частности, эффективность лечения СКВ пока не достаточна и полностью контролировать активность заболевания удается нечасто. Рецидивирующее течение СКВ в сочетании с коморбидной патологией, а также неблагоприятным воздействием глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов способствует накоплению необратимых органных повреждений.

Статья посвящена обзору обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению СКВ, которые были опубликованы в 2019 г. Представлены комментарии и дискуссионные вопросы с учетом российских рекомендаций по лечению СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; лечение; рекомендации; Европейская антиревматическая лига (EULAR).

Для ссылки: Попкова ТВ, Панафикина ТА, Соловьев СК. 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.

ACCORDING TO THE 2019 UPDATED EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DEBATABLE ISSUES AND COMMENTS Popkova T.V., Panafidina T.A., Solovyev S.K.

A diversity of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and its undulating course with alternating remissions and exacerbations make this disease one of the most difficult ones to diagnose, treat, and evaluate the efficiency of therapy.

Despite the fact that the recently developed methods for early diagnosis and procedures for combined pathogenetic therapy and monitoring the disease course have led to increases in survival rates ($\geq 90\%$) and life expectancy in patients with SLE, there are still many unsolved problems. In particular, the treatment for SLE is not yet efficient enough and the activity of the latter cannot be completely controlled. The relapsing and remitting course of SLE concurrent with comorbidity, as well as the adverse effects of glucocorticoids and immunosuppressants contribute to the accumulation of irreversible organ damages.

The paper is devoted to a review of the updated EULAR recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus, which were published in 2019. It presents comments and debatable issues, by taking into account the Russian recommendations for the treatment of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; treatment; recommendations; European League Against Rheumatism (EULAR).

For reference: Popkova TV, Panafidina TA, Solovyev SK. According to the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus: debatable issues and comments. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):496-510 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-496-510

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

Многообразие клинических проявлений СКВ, волнообразное течение с чередованием ремиссий и обострений делают это заболевание одним из наиболее трудных для диагностики, лечения и оценки эффективности терапии.

Несмотря на то что разработанные в последние годы методы ранней диагностики, способы применения комбинированной патогенетической терапии и мониторинга течения болезни привели к увеличению выживаемости ($\geq 90\%$) и продолжительности жизни пациентов с СКВ, остается еще много нерешенных проблем. В частности, эффективность лечения СКВ пока не достаточна и полностью контролировать активность заболевания удается нечасто. Рецидивирующее течение СКВ в сочетании с коморбидной патологией, а также неблагоприятным воздействием

глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов способствует накоплению необратимых органических повреждений [2].

В 2014 г. сформулирована концепция «Лечение СКВ до достижения цели» [3]. Основные цели терапии четко сформулированы – это достижение клинической ремиссии или низкой активности болезни, предупреждение поражения жизненно важных органов и систем. Однако единая концепция лечения пока отсутствует. Многие эксперты имеют свое видение проблемы, которое определяется их клиническим опытом и кругом научных интересов [4], что затрудняет разработку стандартов терапии. Существует широкий спектр различных подходов к лечению одних и тех же состояний. Ранее уже были опубликованы алгоритм лечения СКВ [5], рекомендации по мониторингу, ведению больных СКВ, терапии психоневрологических

и почечных проявлений болезни, а также по планированию беременности и репродуктивным аспектам заболевания [6–12]. Учитывая опыт предыдущих проектов, рабочая группа Европейской антиревматической лиги (EULAR), проанализировав литературу за десятилетний период и сформулировав ряд нерешенных и дискуссионных вопросов, разработала обновленные рекомендации по лечению СКВ. Эксперты смогли достичь консенсуса по 33 итоговым заявлениям, сгруппированным в 4 категории: 1) цели лечения; 2) общие вопросы лечения СКВ; 3) терапия конкретных клинических проявлений болезни; 4) курация сопутствующих заболеваний. Сформулированы также основополагающие принципы лечения (табл. 1). [13]. Разработка рекомендаций проводилась в соответствии со стандартизованными рабочими процедурами EULAR [14].

Таблица 1 Лечение СКВ: основополагающие принципы и рекомендации

Основополагающие принципы	
<ul style="list-style-type: none"> • СКВ – полиорганное заболевание, диагностируемое по клиническим признакам при наличии характерных серологических нарушений • Лечение СКВ требует понимания многочисленных аспектов и проявлений заболевания, применения мультидисциплинарного подхода и должно основываться на совместном решении пациента и лечащего(-их) врача(-ей) • Лечение СКВ зависит от клинических проявлений и активности заболевания, включает применение интенсивной иммуносупрессивной терапии, длительного периода динамического наблюдения и коррекцию терапии с целью предупреждения обострений (особенно тяжелых) • Цели терапии – достижение длительной выживаемости, предупреждение необратимых органических повреждений и улучшение качества жизни 	
Рекомендации	Уровень согласия (SD)
1. Цели лечения	
1.1. Лечение при СКВ должно быть направлено на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (2b/B) и предотвращение обострений (2b/B). Для поддерживающей терапии следует использовать минимально возможную дозу ГК	10,0 (0)
1.2. Обострение СКВ необходимо лечить в зависимости от степени тяжести поражения органа(-ов), при необходимости осуществляется коррекция терапии: увеличение дозы ГК, иммуномодулирующих средств, «переключение» с одного препарата на другой или добавление новых методов лечения (2b/C)	9,95 (0,22)
2. Медикаментозная терапия СКВ	
2.1. ГХ	
2.1.1. При отсутствии противопоказаний ГХ рекомендуется назначать всем пациентам (1b/A) в дозе, не превышающей 5 мг/кг в сутки (3b/C)	9,65 (1,11)
2.1.2. Офтальмологический осмотр (исследование полей зрения и/или спектрально-оптическая когерентная томография) необходимо проводить при назначении препарата, спустя 5 лет и далее ежегодно (2b/B)	9,75 (0,70)
2.2. ГК	
2.2.1. Дозы ГК и способы введения зависят от типа и степени поражения органов (2b/C)	9,95 (0,22)
2.2.2. Внутривенное введение МП (обычно 250–1000 мг/сут в течение 1–3 дней) обеспечивает быстрый терапевтический эффект и позволяет использовать более низкую начальную дозу перорального ГК (3b/C)	9,85 (0,36)
2.2.3. При достижении улучшения, снижении активности дозу ГК следует уменьшить до 7,5 мг/сут (эквивалент преднизолона) или менее (1b/B), по возможности отменить гормональную терапию	9,65 (0,65)
2.2.4. Применение иммуносупрессивных препаратов позволяет быстро уменьшить дозу или отменить ГК (2b/B)	9,90 (0,30)
2.3. Иммуносупрессивная терапия	
2.3.1. Иммуносупрессанты – МТ (1b/B), АЗА (2b/C) или ММФ (2a/B) – назначают при отсутствии эффекта применения ГХ (в виде монотерапии или в сочетании с ГК) или при невозможности уменьшить дозу ГК до поддерживающей	9,85 (0,48)
2.3.2. Иммуносупрессивные препараты должны быть включены в терапию при поражении жизненно важных органов (2b/C)	9,85 (0,48)
2.3.3. ЦФ можно использовать при тяжелом течении СКВ с поражением внутренних органов и при отсутствии эффекта от применения других иммуносупрессантов (2b/C)	9,90 (0,30)
2.4. ГИБП	
2.4.1. При отсутствии эффекта от стандартной терапии (комбинация ГХ и ГК с иммуносупрессантами или без них) и/или при частых обострениях заболевания, невозможности уменьшения дозы ГК следует использовать БЛМ (1a/A)	9,20 (0,81)
2.4.2. Пациентам с рефрактерным к терапии поражением жизненно важных органов и при угрожающих состояниях или при непереносимости/противопоказаниях к стандартным иммуносупрессантам показано применение РТМ (2b/C)	9,85 (0,48)
3. Клинические проявления	
3.1. Кожные	
3.1.1. Лечение кожных проявлений СКВ включает местные препараты (ГК, ингибиторы кальциневрина) (2b/B), противомаларийные средства (ГХ, хлорохин) (1a/A) и/или системные ГК (4/C)	10,0 (0)
3.1.2. Пациентам, резистентным к терапии кожных проявлений или при необходимости применения высокой дозы ГК показано назначение МТ (3a/B), ретиноидов (4/C), дапсона (4/C) или ММФ (4/C)	9,85 (0,48)
3.2. Нейропсихические	
3.2.1. Для подтверждения нейропсихических проявлений, связанных с СКВ, рекомендовано проведение нейровизуализации, исследования спинномозговой жидкости; следует также учитывать время появления симптомов, связь с другими клиническими проявлениями СКВ, возраст, позитивность по аФЛ (2b/C). Следует исключить другие причины нейропсихических нарушений	9,65 (0,85)

Продолжение табл. 1

Рекомендации	Уровень согласия (SD)
3.2.2. Лечение психоневрологических проявлений, обусловленных воспалением, включает ГК/иммуносупрессанты (1b/A); при нарушениях, связанных с атеротромбозом/аФЛ, – антиагреганты/антикоагулянты (2b/C)	9,85 (0,48)
3.3. Гематологические	
3.3.1. Лечение тромбоцитопении включает применение высоких доз ГК (в/в введение МП) (4/C) и/или внутривенного IgG (4/C)	9,95 (0,22)
3.3.2. Поддерживающая терапия гематологических нарушений включает ММФ (2b/C), АЗА (2b/C) или ЦС (4/C)	9,75 (0,62)
3.3.3. Пациентам с рефрактерными к стандартной терапии гематологическими проявлениями показано лечение РТМ (3a/C) или ЦФ (4/C)	9,65 (0,73)
3.4. Почечные	
3.4.1. Для улучшения результатов лечения ВН большое значение имеют ранняя диагностика и проведение диагностической биопсии почки (2b/B)	9,95 (0,22)
3.4.2. В начальный (индукционный) период терапии ВН рекомендовано применение ММФ (1a/A) или в/в введения малых доз ЦФ (2a/B), учитывая оптимальное соотношение эффективности/токсичность этих препаратов	9,85 (0,36)
3.4.3. Пациентам с высоким риском почечной недостаточности (снижение СКФ, гистологические изменения – фиброзные полулуния, фибриноидный некроз, атрофия канальцев или интерстициальный фиброз) показаны аналогичные схемы терапии (п. 3.4.2), а также использование высоких доз ЦФ (1b/A)	9,45 (0,80)
3.4.4. Для поддерживающей терапии ВН необходимо применять ММФ (1a/A) или АЗА (1a/A)	9,75 (0,62)
3.4.5. При стабилизации/улучшении функции почек, но неполном ответе на терапию (персистирующая протеинурия >0,8–1 г/сут спустя 12 мес применения иммуносупрессантов) показана повторная биопсия с определением преобладающего процесса (активного или хронического) поражения почек (4/C)	9,85 (0,48)
3.4.6. Можно применить комбинированную терапию ММФ с ингибиторами кальциневрина в низкой дозе в случае тяжелого нефротического синдрома (2b/C) или неполного ответа на лечение ВН (4/C), в отсутствие неконтролируемой гипертензии, высокого индекса хронизации и/или снижения СКФ	9,50 (0,81)
4. Коморбидность	
4.1. АФС	
4.1.1. Всем пациентам необходимо проводить исследование на наличие аФЛ (1a/A)	10,0 (0)
4.1.2. Больные СКВ, имеющие профиль аФЛ высокого риска тромбозов (персистирующий титр аФЛ среднего/высокого уровня), при исключении риска кровотечений должны получать антиагреганты (2a/C), особенно при наличии атеросклеротических/тромбофилических ФР	9,45 (0,80)
4.1.3. Для вторичной профилактики (тромбозы, осложнение/потеря беременности) терапевтический подход должен быть таким же, как и при первичном АФС (1b/B)	10,0 (0)
4.2. Инфекционные заболевания	
4.2.1. У пациентов с СКВ следует оценивать наличие общих и связанных с болезнью ФР инфекций (пожилой возраст/слабость (-/D), сахарный диабет (-/D), поражение почек (2b/B), прием иммуносупрессивной/биологической терапии (1b-2b/B-C) и использование ГК (1a/A)	9,85 (0,65)
4.2.2. Пациентам с СКВ рекомендуются общие профилактические меры (включая иммунизацию), раннее выявление и лечение инфекции/сепсиса (-/D)	9,90 (0,44)
4.3. Сердечно-сосудистые заболевания	
4.3.1. Пациентам с СКВ необходимо регулярно проводить оценку кардиоваскулярных ФР (1b/B-C) и факторов, обусловленных самим заболеванием, таких как активность (1b/B) и длительность болезни (1b/A), средние/высокие титры аФЛ (1b/A), поражение почек (1b/B) (особенно персистирующая протеинурия и/или СКФ <60 мл/мин), использование ГК (1b/B)	9,85 (0,65)
4.3.2. С учетом индивидуального профиля КВР пациентам с СКВ необходимо проводить профилактические мероприятия по его снижению согласно рекомендациям для общей популяции, включая применение аспирина в низких дозах (2b/D) и/или гиполипидемических средств (2b/D)	9,85 (0,48)

Примечание. ГК – гидроксихлорохин, МП – метилпреднизолон, МТ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, ЦФ – циклофосфамид, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, БЛМ – белимумаб, РТМ – ритуксимаб, АФС – антифосфолипидный синдром, аФЛ – антифосфолипидные антитела, ЦС – циклоспорин, ВН – волчаночный нефрит, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФР – факторы риска, КВР – кардиоваскулярный риск, в/в – внутривенный.

Рекомендации

1. Цели лечения

Основные цели – достижение ремиссии или минимально возможной активности, долгосрочной выживаемости, профилактика обострений заболевания, предупреждение необратимых органических повреждений, улучшение качества жизни пациента, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности [3, 15, 16]. Ремиссия (длительное отсутствие клинических и лабораторных признаков болезни без использования ГК и иммуносупрессивных препаратов) встречается редко [17–21]. У больных с ремиссией [значение индекса активности SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≤3 баллов при использовании аминоксинолиновых препаратов] и низкой активностью СКВ [SLEDAI ≤4 баллов и общая оценка врача PGA (physician global

assessment) ≤1 балла на фоне приема ГК ≤7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон – ПЗ), иммуносупрессивных препаратов] отношение шансов (ОШ) для предупреждения необратимых органических повреждений и предотвращения обострений заболевания оказалось сопоставимым (ОШ 0,5–0,7) [19, 22–25]. В связи с этим при лечении СКВ необходимо стремиться к достижению ремиссии или низкой активности заболевания. Особое место занимают оценка течения болезни и достижение ремиссии при ВН. Так, при ВН терапия должна быть направлена как минимум на достижение «частичной» ремиссии (снижение протеинурии на 50% и более и концентрации креатинина сыворотки в пределах 10% от исходного уровня через 6–12 мес терапии) или «полной» ремиссии (протеинурия <0,5 г/сут и значение СКФ в пределах 10% от исходного уровня) [26]. Однако может потребоваться более длительное лечение

ВН — от 12 до 24 мес. При мониторинге функции почек на фоне терапии ВН через 6–12 мес более важны показатели протеинурии $\leq 0,8$ г/сут, чем наличие гематурии [27]. У пациентов с ВН, имеющих высокие уровни белка в моче и большую длительность заболевания, терапия менее эффективна, снижение активности достигается в более длительные сроки [27, 28].

Предупреждение обострений заболевания является важным этапом лечения СКВ. Несмотря на отсутствие общепринятого определения «обострения болезни», большинство экспертов считают, что нарастание активности заболевания (которое можно определить количественно, применяя шкалы), приводит к изменению терапии, накоплению необратимых органических повреждений и ухудшению прогноза болезни [22, 29–31]. Факторы риска, способствующие обострению СКВ, — молодой возраст в дебюте заболевания, отсутствие применения антималярийных препаратов, непрерывно-рецидивирующая клиническая и иммунологическая активность — высокие уровни антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), низкий уровень компонентов комплемента [32–34]. Риск развития обострений и увеличения активности СКВ может быть снижен при тщательном мониторинге и оптимизации контроля заболевания, а также приверженности пациента медикаментозному лечению.

Комментарии. В настоящее время общепринятого определения ремиссии при СКВ не существует. Анализ данных литературы по проблеме «ремиссия при СКВ» демонстрирует большое количество самых разных определений и толкований этого состояния. Международная рабочая группа DORIS (Definitions Of Remission In SLE) определяет ремиссию при СКВ как состояние, характеризующееся длительным отсутствием клинических и лабораторных признаков активности [15]. Для определения клинической ремиссии, так же как и активности заболевания, используют валидированные индексы активности — SLEDAI, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale) либо ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) и общую оценку врача (PGA). Различают ремиссию, которая поддерживается на фоне терапии, — «медикаментозную ремиссию» (только стабильный прием ГХ и ПЗ ≤ 5 мг/сут, иммунодепрессантов) и ремиссию, сохраняющуюся без лечения, — «немедикаментозную ремиссию» (допускается только прием ГХ) [35]. Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в ранней диагностике, и внедрение в клиническую практику современных терапевтических программ, частота выявления ремиссии при СКВ остается крайне низкой. Безусловно, скорость достижения и длительность ремиссии зависят от дебюта СКВ, варианта течения, поражения различных органов и систем. Особое место занимает оценка течения и ремиссии ВН. Ремиссия не идентична понятию низкой активности заболевания. Мы полностью разделяем утверждение экспертов, что обострения СКВ, особенно тяжелые, резко увеличивают риск развития неблагоприятного исхода. На наш взгляд, предупреждение обострений основано на: а) тщательном мониторинге пациентов, входящих в группу риска развития обострения (например, с ВН); б) максимально быстром и эффективном подавлении активности в период обострения; в) более широком назначении ГИБП как в фазе индукции (РТМ), так и в фазе поддержания низкой активности/ремиссии (БЛМ).

Лечение системной красной волчанки

Гидрохлорохин

Учитывая данные о положительных эффектах, ГХ рекомендован всем больным СКВ [36]. В то же время нередко отмечается плохая приверженность пациентов лечению препаратом [37–39]. При длительном применении ГХ (20-летней непрерывной терапии) у 10% пациентов развивалась ретинопатия, в связи с этим обсуждается необходимость регулярного мониторинга его концентрации в крови [40, 41]. При использовании ГХ 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 [41]. Для дозы ГХ < 5 мг/кг/сут риск развития ретинопатии очень низок, в связи с этим суточная доза препарата не должна превышать этот порог. Следует отметить, что при СКВ эффективной считается доза ГХ 6,5 мг/кг/сут, вопрос о его эффективности в более низкой дозе требует дальнейшего изучения. Пациентам с СКВ, имеющим длительную ремиссию, доза препарата может быть уменьшена, хотя ни в одном из исследований эта стратегия не рассматривается. При наличии кожных проявлений и ГХ-индуцированного поражения сетчатки может обсуждаться использование квинакина (альтернативного антималярийного препарата).

Комментарии. Напомним, что ГХ является одним из немногих препаратов, одобренных Управлением по контролю за продуктами питания и медикаментами в США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СКВ [42]. Мы разделяем утверждение экспертов о необходимости назначения всем без исключения больным СКВ, вне зависимости от активности заболевания и при отсутствии противопоказаний, аминохинолиновых препаратов, таких как ГХ в дозе 200–400 мг/сут. Длительный прием обеспечивает профилактику обострений, снижение активности, риска развития кардиоваскулярных осложнений, сахарного диабета 2-го типа, способствует уменьшению дозы ГК. Раннее назначение ГХ сопровождается снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов [5]. ГХ разрешен к применению у беременных женщин с СКВ и во время грудного вскармливания. В то же время, в связи с риском развития ретинопатии, необходима определенная степень осторожности: рекомендуемая суточная доза препарата не должна превышать 5 мг/кг; необходимо проведение полного офтальмологического обследования 1 раз в год в связи с риском развития поражения сетчатки (1:5000) [3, 10, 43]. У пациентов с персистирующей низкой активностью заболевания или ремиссией мы снижаем поддерживающую дозу ГХ до 200 мг/сут, хотя достоверных данных для обоснования этой тактики нет. Измерение концентрации препарата в крови может быть полезным для уточнения токсичности и определения реальной дозы, но имеет ограничения в связи с доступностью исследования.

Глюкокортикоиды

ГК являются основным терапевтическим средством при СКВ, эффект от которого развивается вскоре после назначения. В то же время длительный прием ГК приводит к развитию неблагоприятных реакций (НР), включая необратимое повреждение органов [44–47].

Поддерживающая доза ГК не должна превышать 7,5 мг/сут в пересчете на ПЗ. По возможности лечение ГК следует прекратить. Риск развития НР увеличивается при использовании постоянных доз ГК >7,5 мг/сут, причем в некоторых исследованиях показано, что и более низкие их дозы могут способствовать появлению НР [22, 48–50]. Для минимизации дозы пероральных ГК возможно применение МП в/в (доза зависит от активности болезни и массы тела, обычно 250–1000 мг/сут в течение 3 дней), что позволяет в короткие сроки получить клинический эффект [51] и использовать низкие начальные дозы ГК для перорального приема и быстро их снижать [52, 53].

Комментарии. Традиции лечения больных СКВ в Российской Федерации базируются на практически пожизненном применении различных доз ГК. Возможно, эта традиция будет изменена после широкого внедрения в практику высокоэффективных и малотоксичных ГИБП.

Мы придерживаемся мнения, что доза ГК должна быть адекватной для полноценного подавления активности, но не избыточной. Необходимо помнить, что длительный прием ГК, даже в средних и низких дозах, приводит к развитию тяжелых органных повреждений (катаракта, глаукома, остеопороз, сахарный диабет, поражение желудочно-кишечного тракта, атеросклероз и др.) [54]. Доза ГК зависит от активности заболевания. После ее снижения доза может быть постепенно уменьшена до поддерживающей (ПЗ <10 мг/сут), которую необходимо принимать в течение многих лет. Отмена ГК возможна пока только у единичных пациентов, достигших «полной клинико-серологической ремиссии», при этом желательно продолжать лечение небольшими дозами аминохинолиновых препаратов. Мы разделяем утверждение экспертов о том, что парентеральное введение сверхвысоких доз ГК (пульс-терапия) менее токсично, чем длительное применение высоких доз перорально, и считаем препаратом выбора 6-метилпреднизолон (6-МП) в связи с его меньшей минералокортикоидной активностью по сравнению с ПЗ. Абсолютное показание для назначения высоких доз ГК – быстро прогрессирующее поражение жизненно важных органов – почек, центральной нервной системы (ЦНС), системный васкулит, альвеолит [5].

Иммunosупрессивные препараты

Применение при СКВ иммуносупрессивных (цитостатических) препаратов позволило увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов, а также подавить активность болезни на фоне лечения низкими дозами ГК [55]. Выбор цитостатиков зависит от клинических проявлений болезни, возраста пациента, детородного потенциала, безопасности и стоимости препарата. МТ и АЗА назначают пациентам при неэффективности ГК и ГХ, учитывая их относительный профиль безопасности [56]. ММФ эффективен при почечных и внепочечных проявлениях СКВ [57, 58]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании было показано, что ММФ у пациентов с внепочечными проявлениями чаще позволял достигать ремиссии и подавлять обострения СКВ, по сравнению с АЗА [59]. В то же время, учитывая тератогенные свойства ММФ, применение препарата должно быть прекращено по крайней мере за 6 нед до зачатия. ЦФ используется при тяжелых поражениях почек, ЦНС, легких, а также при рефрактерности к монотерапии высокими дозами ГК. В связи с гонадотоксическим эффек-

том ЦФ его следует применять с осторожностью у женщин и мужчин фертильного возраста [60–62]. Одновременное применение аналогов гонадотропина уменьшает истощение овариального резерва, связанного с терапией ЦФ, и может быть рекомендовано пациенткам с СКВ в пременопаузе [63, 64]. Информация о возможности криоконсервации яйцеклеток должна быть предложена до начала лечения ЦФ. Следует также учитывать другие риски терапии ЦФ, такие как развитие злокачественных новообразований и инфекций [65, 66].

Комментарии. Хорошо известно, что в основе классической терапии лежит применение цитостатиков, и мы полностью разделяем утверждение экспертов о необходимости приема этих препаратов больными СКВ. Всем пациентам с СКВ, при наличии активного ВН, поражения ЦНС и/или развития васкулита, геморрагического альвеолита, высокой активности болезни и резистентности к ГК, возникновения НР на ранних этапах лечения ГК, необходимости быстрого снижения поддерживающей дозы ГК, превышающей 15–20 мг/сут, рекомендовано назначение цитостатических препаратов.

Согласно рекомендациям EULAR [6, 7, 10] и Ассоциации ревматологов России (АРР) [1], в зависимости от клинико-лабораторной активности СКВ мы используем различные цитостатические препараты. Для индукционной терапии – ЦФ или ММФ. ЦФ назначается по 1000 мг в/в ежемесячно в течение 6 мес или по 500 мг каждые 2 нед, до 6 инфузий; ММФ – в дозе 2–3 г/сут в течение 6 мес. Индукционная терапия проводится в течение 3–6 мес в комбинации с пульс-терапией МП и назначением пероральных ГК в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут. ЦФ может использоваться при проявлениях СКВ, рефрактерных к монотерапии высокими дозами ГК (таких как тромбоцитопения, нейролюпус, геморрагический альвеолит, системный васкулит и пр.) [5].

Доказано положительное действие ММФ на экстра-ренальные проявления СКВ – анемию, тромбоцитопению, поражение кожи, альвеолит. Несомненные преимущества ММФ (селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного и гонадотоксического действия и пр.) позволяют рассматривать этот препарат в качестве одного из наиболее перспективных средств у больных СКВ [5].

АЗА используют для поддержания ремиссии ВН, при аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражениях кожи. Стандартная терапевтическая доза составляет 2 мг/кг в сутки, максимальный эффект на фоне лечения развивается не ранее чем через 6–9 мес.

При рефрактерном к монотерапии ГК ВН и поражениях кожи, отсутствии противопоказаний рекомендуется применение МТ в дозе не ниже 15 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг/нед или АЗА 50–150 мг/сут. МТ также продемонстрировал эффективность при алопеции и плеврите; у половины таких больных удалось уменьшить суточную дозу ГК.

ЦС (в дозах <5 мг/кг в сутки) – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным ВН, и тромбоцитопенией. В ряде исследований показано положительное действие невысоких доз препарата при анемии, лейкопении, кожных проявлениях СКВ, полисерозите и артрите.

Однако, проводя длительную терапию иммуносупрессантами, необходимо тщательно мониторировать возможное развитие НР (инфекции, цитопении, тератогенный эффект и др.).

Генно-инженерные биологические препараты

Лидирующая роль В-клеток в патогенезе СКВ обуславливает применение анти-В-клеточных ГИБП [67–70]. У больных СКВ БЛМ рассматривается как препарат первой линии при внепочечных проявлениях болезни, в комбинации с ГК и ГХ, с цитостатиками или без них, особенно при недостаточном контроле активности заболевания или частых обострениях, а также для уменьшения суточной дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут. Эффективность препарата убедительно доказана при поражении кожи, суставов, а также при наличии высоких иммунологических показателей [71–73].

В настоящее время РТМ используют «off label» только у пациентов с тяжелыми почечными или внепочечными (в основном гематологическими и нейропсихическими) проявлениями заболевания, при отсутствии эффективности цитостатиков и/или БЛМ, а также у пациентов, имеющих противопоказание к применению этих препаратов. Согласно общим рекомендациям по использованию РТМ, его назначение возможно при неэффективности более чем одного иммуносупрессанта. Исключением из этого правила является тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения или гемолитическая анемия, при которых РТМ продемонстрировал неоспоримый положительный эффект как у пациентов с СКВ, так и при изолированной иммунной тромбоцитопенической пурпуре. В лечении ВН РТМ применяется в отсутствие эффекта от препаратов первой линии (ЦФ и ММФ) или при рецидивирующем течении заболевания [74–82].

Комментарии. Ремиссия у больных СКВ с определенным набором осложнений терапии ГК и цитостатиками вполне реальна – но какой ценой? Поэтому можно полностью согласиться с авторами рекомендации по использованию ГИБП (БЛМ и РТМ) – высокоэффективных «таргетных» препаратов, не вызывающих повреждения жизненно важных органов у пациентов с СКВ. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с высокой клинической активностью СКВ, с поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, гематологическими и иммунологическими нарушениями, частым развитием обострений и зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, а также высоким риском развития осложнений терапии (повреждение органов), инфекций рекомендуется применение БЛМ. Данные об эффективности БЛМ у больных с поражением почек и ЦНС недостаточно. Эффект препарата следует ожидать через 4–6 мес использования.

РТМ вызывает быструю и длительную деплецию В-клеток, что сопровождается выраженным снижением активности заболевания уже на ранних сроках лечения. Результаты подтверждают целесообразность назначения РТМ больным с высокой активностью заболевания, при поражении жизненно важных органов и угрожающих состояний, однако до сих пор РТМ применяется при СКВ без разрешения регуляторных органов (off label). Мы полагаем, что назначение РТМ в дебюте СКВ и комбинированное применение двух ГИБП – РТМ и БЛМ – открывает принципиально новые возможности для достижения ремиссии с минимальным риском развития необратимых органических повреждений.

Существуют и другие перспективные варианты таргетной терапии ГИБП, которые включают костимулирующие молекулы и цитокины, например, участвующие в сигнальном пути интерферона. Проходят клинические испытания такие препараты, как эспратузумаб (моноклональные антитела к CD22), окрелизумаб (гуманизированные антитела к CD20), тоцилизумаб (гуманизированные моноклональные антитела к мембранной и растворимой формам рецепторов к интерлейкину 6), абатацепт (блокатор CD28-опосредованной костимуляции Т-лимфоцитов) и др. [5].

На рисунке представлено лечение внепочечных проявлений СКВ в зависимости от степени тяжести заболевания.

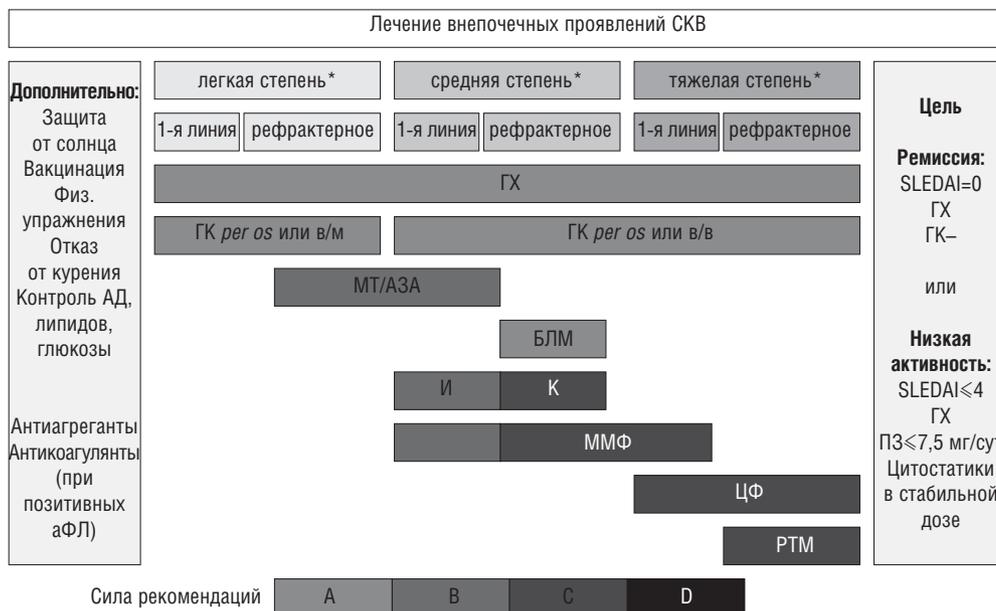
Клинические проявления

Кожные

К настоящему времени накоплено большое количество исследований с хорошей доказательной базой, посвященных кожной красной волчанке (ККВ). Сильными рекомендациями являются применение солнцезащитных средств и отказ от курения [83–85]. При нетипичном или рефрактерном течении кожного поражения целесообразно проведение биопсии кожи для подтверждения диагноза ККВ. К лекарственным препаратам первой линии относят топические (местные) препараты, содержащие ГК и/или ингибиторы кальциневрина, антималярийные средства как в монотерапии, так и в сочетании с системными ГК; доза последних зависит от тяжести кожного поражения [86, 87]. ГХ – препарат выбора среди антималярийных средств, с учетом его множественных положительных эффектов и, возможно, меньшей ретинотоксичности, в сравнении с хлорохином [88]. При недостаточном ответе на терапию ГХ или его доказанном негативном воздействии на сетчатку можно дополнительно присоединить квинакрин (мепакрин) или назначить его вместо ГХ. Несмотря на отсутствие данных по влиянию квинакрин на сетчатку глаза с использованием современных, более чувствительных методов офтальмологического обследования (оценка полей зрения или оптическая когерентная томография), ретинотоксичность не определена как НР при применении этого препарата. Однако квинакрин не зарегистрирован во многих странах (в частности, в России), что ограничивает его назначение [89–91].

Почти у 40% пациентов с ККВ не удается достичь положительного лечебного эффекта от препаратов первой линии [90, 92]. В таких случаях к терапии ККВ может быть добавлен МТ, а также ретиноиды, дапсон, ММФ или микофеноловая кислота в кишечнорастворимой оболочке [87, 93, 94]. В некоторых работах при назначении БЛМ и РТМ отмечался положительный лечебный эффект в отношении кожно-слизистых проявлений СКВ, но эти исследования не обладают достаточной доказательной базой. При этом РТМ менее эффективен в отношении хронических форм ККВ [67, 95, 96]. Талидомид – эффективный препарат для разных субтипов ККВ, но, учитывая его тератогенность, повышенный риск развития необратимой полинейропатии, частые рецидивы на фоне отмены, рекомендовать его следует только в качестве «спасательной» терапии при неэффективности нескольких перечисленных выше препаратов [97, 98].

Алгоритм лечения различных субтипов ККВ был разработан и представлен Европейской группой дерматологов



Лечение внепочечных проявлений СКВ с учетом силы рекомендаций. АД – артериальное давление, в/м – внутримышечное введение, ИК – ингибиторы кальциневрина, РА – ревматоидный артрит, BILAG – British Isles Lupus Assessment Group Scale, per os – пероральный прием, SLEDAI – Systematic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Легкая степень: конституциональные симптомы / легкий артрит / высыпания ≤9% / тр. 50–100 • 10⁹/л; SLEDAI ≤6; BILAG С или ≤1 BILAG В. *Средняя степень:* артрит, подобный РА / высыпания 9–18% / кожный васкулит ≤18% / серозит / тр. 20–50 • 10⁹/л; SLEDAI 7–12; ≥2 BILAG В. *Тяжелая степень:* поражение жизненно важных органов (нефрит, энцефалит, миелит, пневмонит, мезентериальный васкулит, тромбоцитопения (тр. <20 • 10⁹/л), тромбоцитопеническая пурпура или синдром активации макрофагов; SLEDAI >12; BILAG А ≥1

под руководством Европейского дерматологического форума (EDF) в сотрудничестве с Европейской академией дерматологов и венерологов (EADV) [83].

Комментарии. Мы также придерживаемся мнения о целесообразности использования топических ГК и ГХ при ККВ. При этом необходимо избегать применения фторированных препаратов, особенно на область лица, в связи с риском развития атрофии кожи. Возможен и прием системных ГК, доза которых зависит от тяжести кожного поражения. При отсутствии лечебного эффекта рекомендовано применение МТ или АЗА, при генерализованном кожном васкулите или буллезном поражении кожи – болюсное введение ЦФ в сочетании с МП. При неэффективности – синхронная интенсивная терапия.

Нейропсихические нарушения

Диагностика нейропсихических нарушений при СКВ (НПСКВ) требует междисциплинарного подхода для исключения сходных состояний, вызванных другими заболеваниями (инфекциями, опухолями, метаболическими нарушениями и др.). Необходимо учитывать наличие факторов, характерных как для НПСКВ (тип и сроки манифестации, наличие экстра неврологических проявлений активности СКВ, аномальные изменения при нейровизуализации и исследовании спинномозговой жидкости, наличие аФЛ) [99], так и для альтернативных диагнозов [100]. Разработка и использование валидированных моделей по определению НПСКВ могут помочь в диагностике этих нарушений [101, 102].

Лечение НПСКВ зависит от того, какой патофизиологический механизм лежит в основе этих нарушений: воспалительный или эмболический/тромботический/ишемический [7, 103]. В первом случае назначают ГК и цитостатики, во втором – анти тромботические препараты (антикоагулянты, антиагреганты) [104–108]. Различия между двумя патофизиологическими процессами трудно четко дифференцировать, у некоторых пациентов они могут встречаться одновременно, в такой ситуации необходимо сочетанное назначение иммуносупрессивной и анти тромботической терапии [7].

Пациентам с СКВ и цереброваскулярным поражением проводится обследование и лечение в соответствии с рекомендациями, разработанными для острой фазы цереброваскулярных заболеваний в общей популяции. Дополнительно осуществляется контроль за экстра неврологическими проявлениями СКВ. Целесообразность назначения иммуносупрессивной терапии в этих случаях можно рассматривать при нормальных значениях аФЛ, отсутствии факторов риска атеросклероза (т. е. в отсутствие факторов риска тромбозов) или при рецидивирующих цереброваскулярных событиях [109]. Нейровизуализация и/или анализ спинномозговой жидкости предоставляют дополнительные сведения, обосновывающие применение иммуносупрессантов. Симптоматическая терапия показана при определенных типах психических расстройств: антипсихотики – при психозе, анксиолитики – при тревожных расстройствах и т. п.

Комментарии. Нейропсихические нарушения относятся к тяжелым проявлениям СКВ. Терапия этих состоя-

ний зависит от характера неврологических и психических расстройств. При развитии тяжелых, жизнеугрожающих состояний, связанных с поражением ЦНС, показано экстренное введение ЦФ в/в в сочетании с пульс-терапией МП с последующим назначением высоких доз ГК. При отсутствии эффекта в течение первых 3–4 дней от начала интенсивной терапии рекомендовано лечение РТМ. При психических расстройствах применяется психотерапия, которая проводится психиатром или психотерапевтом.

Гематологические нарушения

При гематологических нарушениях (тромбоцитопения и аутоиммунной гемолитической анемии) часто используются иммуносупрессанты. Препаратами первой линии при тяжелой волчаночной тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<30 \cdot 10^9/\text{л}$) являются ГК в средних/высоких дозах в комбинации с цитостатиками, оказывающими стероидосберегающий эффект: АЗА, ММФ или ЦС (последний обладает наименьшей миелотоксичностью). Возможно проведение в/в пульс-терапии высокими дозами МП (1–3 дня). В случае недостаточного эффекта от высоких доз ГК или во избежание связанных с ГК инфекционных осложнений в период обострения может использоваться в/в человеческий иммуноглобулин (ВВИГ). Лечение тромбоцитопении обычно длительное, нередко на фоне снижения дозы ГК встречаются рецидивы [110]. При отсутствии эффекта от терапии ГК (т. е. сохранении тромбоцитопении $\leq 50 \cdot 10^9/\text{л}$) или при рецидиве следует рассмотреть присоединение РТМ, учитывая его положительный эффект в отношении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [78, 80, 111], и ЦФ.

Применение агонистов тромбопоэтина или спленэктомия рассматриваются как крайний вариант терапии тромбоцитопении [112, 113].

Аутоиммунная гемолитическая анемия при СКВ встречается реже, чем тромбоцитопения, в ее лечении также используются ГК, цитостатики и РТМ.

Аутоиммунная лейкопения – самое частое из гематологических проявлений СКВ, но редко требует лекарственной коррекции. Необходимо исключать другие причины данного состояния, особенно лекарственно-индуцированные.

Поражение почек

Пациенты с высоким риском развития ВН (мужской пол, ювенильный дебют, серологическая активность, включая позитивность по антителам к С1q) [114–116] должны находиться под тщательным контролем для выявления ранних признаков поражения почек, мониторинг которых следует проводить каждые 3 мес.

После выявления ВН, подтвержденного результатами биопсии почки, лечение состоит из двух фаз: индукционной (начальной) и поддерживающей (продолжительной). ММФ и ЦФ – препараты выбора для индукционной фазы терапии ВН. Режим введения низких доз ЦФ (EURO-LUPUS режим) является предпочтительным ввиду его достаточной эффективности и меньшей гонадотоксичности в сравнении с высокодозным [2, 117]. Применение ММФ и высоких доз ЦФ при тяжелых формах ВН (снижение СКФ, наличие фиброзных полулуний и фибриноидных некрозов или атрофии канальцев/интерсти-

циального фиброза) ассоциировано с повышенным риском развития конечной стадии почечной недостаточности [118, 119]. Быстрое снижение суточной протеинурии (до ≤ 1 г/сут к 6-му или до $\leq 0,8$ г/сут к 12-му месяцу терапии) является предиктором долгосрочного благоприятного исхода ВН [120].

ММФ или АЗА могут применяться для поддерживающей терапии ВН. Использование ММФ ассоциировано с меньшей частотой обострений ВН [121, 122]. Выбор зависит от препарата, назначенного в фазу индукции, характеристик пациента (возраст, раса и планирование/желание беременности). При рефрактерном или рецидивирующем течении ВН следует рассмотреть применение РТМ.

Согласно рекомендациям EULAR, при пролиферативном ВН возможно применение ингибиторов кальциневрина в качестве монотерапии или компонента «мульти-таргетной терапии» – в комбинации с ММФ [123–126]. Эта рекомендация основана на исследованиях, проводившихся на азиатской популяции и имевших короткий постмаркетинговый период наблюдения. Таким образом, ингибиторы кальциневрина могут рассматриваться как препараты второй линии, индукционной и поддерживающей фаз в лечении преимущественно мембранозного ВН, подоцитопатий или пролиферативного ВН с рефрактерным нефротическим синдромом при неэффективности стандартной терапии в течение 3–6 мес (изолированно или в комбинации с ММФ) [127, 128]. Для профилактики хронической лекарственной токсичности необходимо проводить мониторинг концентрации креатинина и препарата в сыворотке крови.

Комментарии. ВН развивается у 40–80% пациентов, из них у 15–20% он прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности [1]. Выбор схемы лечения и его продолжительности основан на оценке результатов гистологического исследования (морфологический класс ВН, индексы активности и хронизации) и лабораторных показателей (протеинурии и сывороточного креатинина). Выделяют индукционную (продолжительность 3–6–12 мес) и поддерживающую фазы лечения. Согласно рекомендациям EULAR и APP, мы представляем подробные схемы терапии ВН [1, 6, 8].

В индукционную фазу лечения III и IV классов ВН используют режимы «EURO-LUPUS» – в/в введение низких доз ЦФ по 500 мг 1 раз в 2 нед продолжительностью 3 мес или пероральный прием ММФ 2–3 г/сут в течение 6 мес в сочетании с высокими дозами ГК (в/в МП 500–750 мг 3 дня подряд + прием ПЗ перорально в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед); или NIN-режим (разработан National Institute of Health – НИИ, США) – в/в введение высоких доз ЦФ 0,5–1 г/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес в сочетании с ПЗ перорально по 0,7–1,0 мг/кг в сутки, с последующим снижением до низких доз ГК.

Индукционная терапия ВН V класса с нефротическим синдромом осуществляется с использованием ММФ 2–3 г/сут в течение 6 мес в комбинации с ПЗ 0,5 мг/кг в сутки, альтернативой может быть ЦФ, ЦС.

Около 20–30% пациентов резистентны к индукционной терапии ВН. Тактика лечения «рефрактерного» ВН: комбинации в/в ЦФ (в том числе и мегадозы: ЦФ 0,75–1 г/м² 1 раз в мес в течение 6 мес, далее 1 раз в 3 мес на протяжении 2–3 лет (NIN-режим) или ММФ 2–3 г/сут с ГК, в/в введение РТМ (по 500–1000 мг 1 раз

в 1–2 нед, максимально 2000 мг 1 раз в 6 мес), ВВИГ (0,5–1,0–2,0 г/кг), плазмаферез, иммуноадсорбция, назначение ЦС в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

Высокие дозы ГК (ПЗ 0,5–1 мг/кг в сутки) назначаются не более чем на 2 мес, с постепенным снижением до минимальных значений ПЗ $\leq 7,5$ мг/сут при достижении частичного или полного ответа на терапию.

Необходимо осуществлять мониторинг каждые 2–4 нед в течение 2–4 мес от момента установления диагноза или обострения ВН, включая клинический анализ крови, определение массы тела, АД, уровня креатинина, альбумина, липидов и электролитов в сыворотке крови, протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, расчет СКФ. Каждые 6 мес следует контролировать иммунологические маркеры СКВ: концентрацию С3- и С4-компонентов комплемента, антидсДНК и антител к С1q-компоненту комплемента. Более информативным предиктором обострения ВН являются не абсолютные значения перечисленных показателей, а их изменения в динамике. При достижении полного или частичного ответа мониторинг проводится каждые 3–6 мес [129].

Коморбидность

Антифосфолипидные антитела и антифосфолипидный синдром

Присутствие аФЛ ассоциировано с тромботическими осложнениями, акушерской патологией и высоким риском необратимых повреждений. Недавний метаанализ подтвердил эффективность низких доз аспирина в первичной профилактике тромбозов в группе пациентов с СКВ, позитивных по аФЛ [130]. Но, учитывая потенциальный риск кровотечений [131, 132], возникает необходимость определения конкретных подгрупп пациентов, нуждающихся в данной терапии: пациенты с СКВ и любым уровнем позитивности по аФЛ, либо только с профилем аФЛ высокого риска тромбозов (позитивность по трем классам аФЛ, наличие волчаночного антикоагулянта – ВА, высокий уровень антител к кардиолипину – аКЛ) [133]. Кроме низких доз аспирина больные СКВ с аФЛ могут получать терапию низкомолекулярным гепарином в периоды, сопряженные с высоким риском тромботических осложнений (беременность или послеоперационный период), несмотря на формальное отсутствие убедительных доказательств.

К сожалению, исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности различных вариантов анти тромботической терапии у пациентов с вторичным АФС в сочетании с СКВ, отсутствуют. Но, согласно современным представлениям, тактика лечения первичного и вторичного АФС (СКВ в сочетании с АФС) должна различаться. Недавнее открытое рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность ривароксабана и варфарина у пациентов с АФС, позитивных по всем трем классам аФЛ (21% пациентов с АФС и СКВ), было прекращено раньше срока в связи с повышением частоты тромбоземболических осложнений в группе ривароксабана [134]. Считается, что следует избегать широкого назначения новых оральных антикоагулянтов пациентам с СКВ и АФС. Эти препараты могут рассматриваться, с учетом возможных рисков, в качестве альтернативы для отдельных групп больных: с профилем аФЛ низкого риска тром-

бозов, или с отсутствием артериальных тромбозов в анамнезе, или со сложностями в определении международного нормализованного отношения (МНО) на фоне терапии варфарином.

Инфекции

Риск инфекций при СКВ ассоциирован как с самой болезнью (высокая активность, тяжелая лейкопения, ВН, сопровождающийся гипогаммаглобулинемией при нефротическом синдроме), так и с лекарственными препаратами (высокие дозы ГК, ЦФ, ММФ и РТМ) независимо друг от друга [135]. Меры по защите от инфекционных осложнений должны осуществляться очень активно, они включают в себя как первичную профилактику, так и своевременную диагностику с адекватной терапией. Первичная профилактика – это, в первую очередь, вакцинация, согласно рекомендациям EULAR, разработанным для аутоиммунных ревматических заболеваний [136, 137]. Сезонная иммунизация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции (вакцины PCV13, PPSV23) рекомендована всем пациентам с СКВ вне обострения и высокой активностью болезни. В настоящее время стала доступна в общей популяции вакцинация против вируса *Herpes zoster*, но необходимых исследований при СКВ не проводилось.

Крайне актуальной проблемой являются ранняя диагностика и лечение сепсиса. Для клинической характеристики степени органной дисфункции, связанной с инфекцией, может применяться валидированная шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), в которой оцениваются три клинических признака: значение систолического АД ≤ 100 мм рт. ст., респираторного индекса ≥ 22 в 1 мин, ментального статуса по Глазго < 15 баллов. Наличие двух из трех перечисленных показателей в период, близкий к началу инфекции, ассоциировано с высоким риском неблагоприятного прогноза, продолжительного нахождения в отделении интенсивной терапии, смерти [138].

Комментарии. Известно, что вакцинация может способствовать развитию аутоиммунных реакций и поэтому небезопасна при СКВ. В то же время мы разделяем утверждение экспертов о необходимости проведения вакцинации у больных СКВ. В исследованиях показано, что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции не приводит к обострению СКВ, у большинства пациентов наблюдается образование защитных антител. Следует избегать иммунизации данной категории больных живыми ослабленными вакцинами и не проводить ее в период обострения или высокой активности СКВ.

Сердечно-сосудистые заболевания

Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СКВ может быть обусловлено как традиционными кардиоваскулярными факторами риска (ТФР), так и факторами, связанными с самим заболеванием (активностью болезни, ВН, присутствием аФЛ и использованием ГК) [139–141]. Формирование атеросклеротических бляшек в сосудах, кальцификация коронарных артерий, увеличение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) – ранние проявления поражения сердечно-сосудистой системы у больных СКВ [142, 143].

Применение низких доз аспирина уменьшает риск сердечно-сосудистых событий при СКВ [относительный

риск (ОР) – 0,24, ретроспективное исследование], и его можно использовать для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [144, 145]. Однако у пациентов с сахарным диабетом и у пожилых людей применение аспирина не только не уменьшает вероятность возникновения ССО, но и повышает риск развития кровотечения [131, 146].

В рандомизированных клинических исследованиях, где увеличение толщины КИМ использовали в виде суррогатного маркера ССЗ, не выявлено преимуществ применения статинов у больных СКВ по сравнению с плацебо [147, 148]. Таким образом, рутинное использование статинов показано не всем больным. Основанием для их назначения может быть наличие дислипидемии и других ТФР. Фактический риск развития ССО у пациентов с СКВ недооценивается. Рекомендуется рассчитать 10-летний риск ССЗ с использованием шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [149].

Комментарии. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по применению аспирина и статинов у пациентов с СКВ. Мы считаем, что эти препараты необходимо использовать в зависимости от риска развития ССО, согласно национальным рекомендациям.

Пациенты с СКВ имеют высокую распространенность ТФР развития ССЗ [150]. Но даже при их исключении КВР остается высоким. Большое значение в развитии ССЗ имеют факторы, обусловленные СКВ. Наличие нефрита, нейропсихических проявлений заболевания, нарастание концентрации креатинина, повышение уровня аФЛ, С-реактивного белка, значений индексов активности и повреждения ассоциировано с увеличением риска ССО и неблагоприятными исходами [150, 151].

По нашему мнению, учет ФР и их коррекция у больных СКВ имеют огромное значение для снижения вероятности развития ССО. Так как активность аутоиммунного процесса может изменить выраженность ТФР, коррекция последних и дальнейший план наблюдения за пациентами с СКВ необходимо определять индивидуально, с учетом развития ССО. Ревматологи обязательно должны контролировать у пациентов показатели липидного спектра крови (концентрацию холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности), уровень АД, глюкозы, индекс массы тела и/или окружность талии. В настоящее время шкала для определения суммарного риска смерти от ССЗ у больных СКВ не разработана. Мы поддерживаем мнение экспертов о том, что предложенные калькуляторы прогнозирования ССЗ (ACC/AHA 2013, ERS-RA, FRS-BMI, FRS-липиды, RRS, QRISK 2, QRISK 3, модифицированный SCORE) не точно определяют КВР, как правило, переоценивая или недооценивая его.

Мы предлагаем у всех пациентов с СКВ выявлять ТФР и проводить их коррекцию в соответствии с национальными рекомендациями для общей популяции. Если пациенту 40 лет и более, следует использовать таблицу/калькулятор SCORE [152] с коэффициентом умножения 1,5 к расчетному общему риску ССЗ, так как в последних рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) [149] аутоиммунные заболевания, прежде всего СКВ, признаны заболеваниями с повышенным КВР. При низком риске оценивать КВР следует один раз в 5 лет. Если риск умеренный, оценка КВР может быть проведена раньше. Необходимо учитывать, что ГК оказывают негативное влия-

ние на уровень АД, липидный спектр крови, массу тела, углеводный обмен, что способствует увеличению КВР. В будущем необходима разработка новых алгоритмов/калькуляторов/моделей/шкал прогнозирования ССЗ у больных СКВ или валидация уже имеющихся.

Заключение

Разработка рекомендаций по лечению – важный этап в развитии учения о СКВ; их внедрение в клиническую практику может улучшить результаты терапии этого заболевания и его прогноз. Эксперты сформулировали направления дальнейших исследований, которые во многом совпадают с проблемами, затронутыми нами в настоящей работе.

Направления дальнейших исследований

Цель терапии

- Определение универсальной конечной цели терапии СКВ при невозможности достижения ремиссии.

Существующие методы лечения, мониторинг болезни

- Оценка эффективности применения различных схем ингибиторов кальциневрина в лечении ВН: отдаленные результаты, расовые/этнические различия.
- Целесообразность измерения концентрации лекарственных препаратов в крови (ГХ, ММФ и т. п.).
- Эффективность квинакрин как иммуномодулятора у пациентов с ГХ-индуцированной ретинопатией.
- Сравнение традиционных иммуносупрессивных препаратов: общее и органоспецифическое воздействие.
- Рандомизированные исследования по кумулятивной дозе ГК: минимальная против стандартной.
- Оптимальный режим введения РТМ: регулярный или «по требованию».
- Продолжительность терапии и время ее прекращения (при ВН и внепочечных проявлениях).
- Значение повторной биопсии почки для мониторинга ВН, определение клинического и гистологического ответа на терапию.

Патофизиология и биомаркеры

- Предрасположенность к развитию СКВ
- СКВ – мультисистемное заболевание или с преимущественным поражением одного, доминантного, органа?
- Зависимость ответа на терапию различными лекарственными препаратами от их фармакогенетики, транскриптомики и т. п.

Дизайн клинических испытаний, новые лекарственные препараты

- Унификация дизайна и конечных точек клинических исследований лекарственных препаратов для максимального повышения вероятности одобрения их использования при СКВ.
- Контроль за «сопутствующей» терапией: исключение полипрагмазии, ослабления лечебного эффекта исследуемых средств.
- Включение в исследование органоспецифических конечных точек и маркеров активности болезни.
- Увеличение числа подготовленных должным образом учебных площадок (кадры, инфраструктура, тренинги).
- Научные или отраслевые, индуцированные фармакологическими компаниями, клинические исследования?

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429-81 [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical recommendations for rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429-81 (In Russ.)].
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
- Mosca M, Voumpas D, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(suppl.73): S112-115.
- Клюквина НГ. Алгоритм лечения системной красной волчанки. Современное состояние проблемы. Медицинский совет. 2016;(8):99-105 [Klyukvina NG. Algorithm for the treatment of systemic lupus erythematosus. The current state of the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(8):99-105 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-8
- Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. 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
- Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task Force of the EULAR standing Committee for clinical Affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European Renal Association-European dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
- Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
- Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League against rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
- Voumpas DT, Bertsias GK, Fanouriakis A. 2008–2018: a decade of recommendations for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1547-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214014
- Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;5(1):4-12 [Popkova TV, Lisitsyna TA. Recommendations for the management of patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice (based on the recommendations of the European Anti-Rheumatic League – EULAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-645
- 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
- Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
- Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international Task Force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):554-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
- Medina-Quinones CV, Ramos-Merino L, Ruiz-Sada P, et al. Analysis of complete remission in systemic lupus erythematosus patients over a 32-year period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):981-7. doi: 10.1002/acr.22774
- Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1808-16. doi: 10.3899/jrheum.131137
- Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2071-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211814
- Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32:1467-72.
- Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2117-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347
- Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM, Heslinga M, et al. Both prolonged remission and lupus low disease activity state are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):121-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew377
- Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):104-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211613
- Polachek A, Gladman DD, Su J, et al. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):997-1003. doi: 10.1002/acr.23109
- Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Clinical remission and low disease activity have comparable outcomes over 10 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):822-8. doi: 10.1002/acr.23720

26. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheum.* 2015;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026
27. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol.* 2014;41(4):688-97. doi: 10.3899/jrheum.130005
28. Mackay M, Dall'Era M, Fishbein J, et al. Establishing surrogate kidney endpoints for lupus nephritis clinical trials: development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. *Arthritis Rheum.* 2019;71(3):411-9. doi: 10.1002/art.40724
29. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus.* 2011;20(5):453-62. doi: 10.1177/0961203310388445
30. Koutsonikoli A, Trachana M, Heidich A-B, et al. Dissecting the damage in northern Greek patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2015;35(7):1225-32. doi: 10.1007/s00296-014-3209-6
31. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vasquez E, Alarcon GS, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1019-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204620
32. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a lupus low disease activity state (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
33. Kasitanon N, Intaniwet T, Wangkaew S, et al. The clinically quiescent phase in early diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatology.* 2015;54(5):868-75. doi: 10.1093/rheumatology/keu406
34. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, et al. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):511-8. doi: 10.1002/acr.21568
35. Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218-21 [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):218-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221
36. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. 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
37. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:821-4. doi: 10.1136/ard.2006.067835
38. Iudici M, Pantano I, Fasano S, et al. Health status and concomitant prescription of immunosuppressants are risk factors for hydroxychloroquine non-adherence in systemic lupus patients with prolonged inactive disease. *Lupus.* 2018;27(2):265-72. doi: 10.1177/0961203317717631
39. Mok CC, Penn HJ, Chan KL, et al. Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(9):1295-302. doi: 10.1002/acr.22837
40. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1453-60. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459
41. Kim J-W, Kim YY, Lee H, et al. Risk of retinal toxicity in long-term users of hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1674-9. doi: 10.3899/jrheum.170158
42. Food and Drug Administration. Guidance for Industry-Systemic Lupus Erythematosus-Developing Medical Products for Treatment. Available from: http://google2.fda.gov/search?q=lupus+trials&client=FDAgov&ite=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&output=xml_no_dtd&getfields=* (accessed 10 March 2014).
43. Keeling SO, Alabdurubalnabi Z, Avina-Zubieta A, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1426-39. doi: 10.3899/jrheum.171459
44. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1706-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171
45. Chen H-L, Shen L-J, Hsu P-N, et al. Cumulative burden of Glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: findings from a 12-year longitudinal study. *J Rheumatol.* 2018;45(1):83-89. doi: 10.3899/jrheum.160214
46. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1627-35. doi: 10.1002/acr.23199
47. Yee C-S, Su L, Toescu V, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):836-43. doi: 10.1093/rheumatology/keu412
48. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus – the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2015 Mar;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066. eCollection 2015.
49. Ruiz-Arzuza I, Barbosa C, Ugarte A, et al. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):875-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.011
50. Thamer MAE, Hernan MA, Zhang YI, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol.* 2009;36(3):560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828
51. Buttgerit F, da Silva JAP, Boers M, et al. Standardised Nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(8):718-22. doi: 10.1136/ard.61.8.718
52. Ruiz-Arzuza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. 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):582-91. doi: 10.1002/acr.23322
53. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: an observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):826-32. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.017
54. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410
55. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibanez T, Calvo-Alen J, et al. 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
56. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus.* 2014; 23:225-35.
57. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. *J Rheumatol.* 2016;43(3):552-8. doi: 10.3899/jrheum.150779

58. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):69-78. doi: 10.3899/jrheum.100130
59. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1575-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210882
60. Knight JH, Howards PP, Spencer JB, et al. Characteristics related to early secondary amenorrhoea and pregnancy among women diagnosed with systemic lupus erythematosus: an analysis using the goal study. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000139. Collection 2016.
61. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):206-10. doi: 10.1002/art.37719
62. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al. Brief report: The Euro-Lupus low-dose intravenous cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve, as measured by serum levels of anti-Müllerian hormone. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1267-71. doi: 10.1002/art.40079
63. Blumenfeld Z, Mischari O, Schultz N, et al. Gonadotropin releasing hormone agonists may minimize cyclophosphamide associated gonadotoxicity in SLE and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):346-52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.008
64. Marder W, McCune WJ, Wang L, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):624-7. doi: 10.3109/09513590.2011.650752
65. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):138-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202099
66. Hsu CY, Lin MS, Su YJ, et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):620-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew457
67. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):175-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002
68. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. 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
69. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. 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
70. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
71. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018; 86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004
72. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
73. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
74. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):357-64. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.009
75. Duxbury B, Combes C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2013;22(14):1489-503. doi: 10.1177/0961203313509295
76. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian multicentre registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):449-56.
77. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009;18(9):767-76. doi: 10.1177/0961203309106174
78. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. 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
79. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2458-66. doi: 10.1002/art.27541
80. 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
81. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2157-60. doi: 10.1093/ndt/fgp002
82. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502-9. doi: 10.2215/CJN.01070118
83. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):389-404. doi: 10.1111/jdv.14053
84. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:983-7.
85. Kuhn A, Gensch K, Haust M, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: A randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):37-48. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.053
86. 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
87. 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
88. Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Leroux G, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):317-26. doi: 10.1007/s12016-015-8469-8
89. Chasset F, Arnaud L, Jachiet M, et al. Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: a multicenter observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):107-14. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.045
90. Chasset F, Bouaziz J-D, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):188-96. doi: 10.1111/bjd.15312

91. Cavazzana I, Sala R, Bazzani C, et al. Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine. *Lupus*. 2009;18(8):735-9. doi: 10.1177/0961203308101714
92. Fruchter R, Kurtzman DJB, Patel M, et al. Characteristics and alternative treatment outcomes of antimalarial-refractory cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2017;153(9):937-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.1160
93. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):717-21. e2. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.011
94. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, et al. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1321-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07826.x
95. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191
96. Vital EM, Wittmann M, Edward S, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2015;67(6):1586-91. doi: 10.1002/art.39085
97. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, et al. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):342-350.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.059
98. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, et al. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):616-23. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10693.x
99. Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al. Development and validation of a new algorithm for Attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):891-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu384
100. The American College of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
101. Bortoluzzi A, Fanouriakis A, Appenzeller S, et al. Validity of the Italian algorithm for the Attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a retrospective multicentre international diagnostic cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(5): e015546. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015546
102. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Beart-van de Voorde LJJ, et al. Value of multidisciplinary reassessment in Attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from The Leiden NPSLE cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1676-83. doi: 10.1093/rheumatology/kex019
103. Bertias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):358-67. doi: 10.1038/nrrheum.2010.62
104. Bortoluzzi A, Padovan M, Farina I, et al. Therapeutic strategies in severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: experience from a tertiary referral centre. *Reumatismo*. 2012;64(6):350-9. doi: 10.4081/reumatismo.2012.350
105. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014;83(2):142-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000000570
106. Fanouriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P, et al. Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a retrospective, observational two-centre study. *Lupus*. 2016;25(6):627-36. doi: 10.1177/0961203315622821
107. Gupta N, Ganpati A, Mandal S, et al. Mycophenolate mofetil and deflazacort combination in neuropsychiatric lupus: a decade of experience from a tertiary care teaching hospital in southern India. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2273-9. doi: 10.1007/s10067-017-3775-6
108. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004
109. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, et al. EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1270-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu482. Epub 2015 Jan 30.
110. 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
111. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine 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
112. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172-82. doi: 10.1182/blood-2017-09-742353
113. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg*. 2004; 240:286-92. doi: 10.1097/01.sla.0000133182.92780.9c
114. Artim-Esen B, Cene E, Sahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1304-10. doi: 10.3899/jrheum.130984
115. Duarte-Garcia A, Barr E, Magder LS, et al. Predictors of incident proteinuria among patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1): e000200. doi: 10.1136/lupus-2016-000200
116. Tang X, Huang Y, Deng W, et al. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(1):62-7. doi: 10.1097/MD.0b013e3181cb449c
117. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2121-31. doi: 10.1002/art.10461
118. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):734-43. doi: 10.2215/CJN.10601016
119. Walsh M, Solomons N, Lisk L, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva lupus management study. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):710-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.042
120. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus nephritis trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3934-40. doi: 10.1002/art.20666
121. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1886-95. doi: 10.1056/NEJMoa1014460
122. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the maintain nephritis trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2083-9. doi: 10.1136/ard.2010.131995
123. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):235-44. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.036
124. Lee YH, Lee HS, Choi SJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus*. 2011;20(6):636-40. doi: 10.1177/0961203310389486

125. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):606-15. doi: 10.1007/s10165-009-0218-5
126. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26. doi: 10.7326/M14-1030
127. Szeto C-C, Kwan BC-H, Lai FM-M, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1678-81. doi: 10.1093/rheumatology/ken335
128. Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, et al. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):6-12.
129. Панафидина ТА, Попкова ТВ. Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений. Современная ревматология. 2018;12(4):4-8 [Panafidina TA, Popkova TV. General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-4-8
130. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):281-91. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.014
131. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988
132. Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the Post-Statins era? *N Engl J Med*. 2018;379(16):1572-4. doi: 10.1056/NEJMe1812000
133. 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
134. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018; 132:1365-71. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333
135. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):137. doi: 10.1186/s12916-016-0673-8
136. Rua-Figueroa I, Lopez-Longo J, Galindo-Izquierdo M, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):38-45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.010
137. Furer V, Rondaan C, Elkayam O, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug 14. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
138. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288
139. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Nov;22(11):1435-41. doi: 10.1177/2047487314546826
140. Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Angiology*. 2017 May;68(5):447-61. doi: 10.1177/0003319716652031
141. Gustafsson JT, Svenungsson E. Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2014 Mar;47(2):67-76. doi: 10.3109/08916934.2013.856005
142. Udachkina HV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Dynamic of changes in coronary artery calcification in early rheumatoid arthritis patients over 18 months. *Rheumatol Int*. 2018 Jul;38(7):1217-24. doi: 10.1007/s00296-018-4045-x
143. Udachkina HV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy. *Rheumatol Int*. 2018 Feb;38(2):211-7. doi: 10.1007/s00296-017-3860-9
144. Fasano S, Pierro L, Pantano I, et al. Longterm hydroxychloroquine therapy and low-dose aspirin may have an additive effectiveness in the primary prevention of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2017 Jul;44(7):1032-8. doi: 10.3899/jrheum.161351
145. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1623-30. doi: 10.1093/rheumatology/kew231
146. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X
147. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):760-5. doi: 10.1136/ard.2010.136762
148. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):285-96. doi: 10.1002/art.30645
149. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
150. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Алекберова ЗС и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2006;84(10):49-54 [Panafidina TA, Popkova TV, Alekberova ZS, et al. The importance of risk factors and C-reactive protein in the development of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 2006;84(10):49-54 (In Russ.)].
151. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Факторы риска сердечно-сосудистых нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):10-4 [Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-795
152. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3