

Неполная системная красная волчанка. Собственное наблюдение и обзор литературы

Т.А. Панафидина¹, Т.В. Попкова¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Термин «неполная» системная красная волчанка (СКВн) отражает состояние, которое не соответствует существующим критериям определенной (достоверной) системной красной волчанки (СКВ), поскольку у больного выявляется неполное количество признаков, специфичных для данной болезни. «Волчаночные» аутоантитела появляются у пациентов за годы до постановки диагноза, а наиболее частые клинические симптомы имеют неспецифический характер и некоторое время могут быть единственным проявлением болезни. Постепенное ее прогрессирование приводит к развитию «достоверной» СКВ у 5–57 % пациентов с СКВн в течение 1–10 лет. В настоящее время отсутствуют рекомендации по мониторингу и терапии пациентов с СКВн. В статье представлены собственные результаты и анализ данных литературы, касающихся клинических и патогенетических проблем СКВн.

Ключевые слова: неполная СКВ, клинические проявления, иммунологические нарушения, терапия, гидроксихлорохин

Для цитирования: Панафидина ТА, Попкова ТВ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Неполная системная красная волчанка. Собственное наблюдение и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):678–688.

INCOMPLETE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. OWN OBSERVATION AND LITERATURE REVIEW

Tatiana A. Panafidina¹, Tatiana V. Popkova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

The term of “incomplete” systemic lupus erythematosus (iSLE) is used when patients have typical clinical and immunological signs of lupus without fulfilling the classification criteria for SLE. Autoantibodies appear in patients years before diagnosis, and the most common clinical manifestations are nonspecific and may be the only symptom of the disease for some time. Progression to definite SLE occurs in 5–57% of patients with iSLE within 1–10 years. There are currently no recommendations for monitoring and treatment of iSLE patients. This article presents the results of our own research and literature analysis on clinical and pathogenetic problems of iSLE.

Key words: incomplete SLE, clinical manifestations, immunological disorders, therapy, hydroxychloroquine

For citation: Panafidina TA, Popkova TV, Lila AM, Nasonov EL. Incomplete systemic lupus erythematosus. Own observation and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):678–688 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-678-688

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра [1].

Развитие определенного спектра характерных для СКВ клинических симптомов, наряду с обнаружением «волчаночных» аутоантител, ассоциируется с прогрессированием иммунопатологического процесса при СКВ. Однако общепризнанный термин, определяющий патологию у пациентов, имеющих только отдельные серологические и/или клинические признаки, характерные для СКВ, отсутствует [2]. В подобных случаях заболевание наиболее часто характеризуется как «неполная» СКВ (СКВн) [3–5]. Современный интерес к проблеме СКВн обусловлен многими факторами, имеющими как практическое (улучшение ранней диагностики), так и теоретическое значение (изучение этиологии

и ранних механизмов потери иммунологической толерантности к собственным антигенам).

Ретроспективный анализ большой группы пациентов с СКВ показал, что «волчаночные» аутоантитела у них появляются за годы до постановки диагноза этого заболевания [6, 7]. Наиболее частые изменения, встречающиеся при СКВн, имеют неспецифический характер и некоторое время могут быть единственным проявлением болезни: лихорадка, артралгии, алопеция, кожные высыпания, фотосенсибилизация, цитопении. Со временем количество и тяжесть клинических проявлений нарастает, постепенное прогрессирование заболевания приводит к развитию «достоверной» СКВ у 5–57% пациентов с СКВн в течение 1–10 лет [8].

Собственные результаты

В наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование, посвященное анализу клинических и серологических проявлений СКВн, вариантов терапии, частоты

Контакты: Панафидина
Татьяна Александровна,
panafidina@inbox.ru
Contacts:
Tatiana Panafidina,
panafidina@inbox.ru

Поступила 19.09.2023
Принята 10.11.2023

прогрессирования в «достоверную» СКВ, включено 60 пациентов (58 (97%) женщин и 2 (3%) мужчин), обратившихся в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с августа 2020 г. по август 2023 г. Медиана возраста на момент включения составила 38 [26; 47] лет. СКВн диагностировалась ревматологом при наличии неполного количества (<4) критериев СКВ, предложенных Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) в 1997 г. [9, 10] и Международным объединением клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 г. [11] после исключения других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет или старше 70 лет; наличие беременности/лактации; наличие тяжелой сопутствующей патологии (острые инфекции и обострение хронических инфекционных заболеваний, тяжелое поражение центральной нервной системы (ЦНС) — судороги, психоз, делирий, галлюцинации, кома), паранеопластический синдром, любые злокачественные новообразования или предраковые состояния на момент обследования и в анамнезе за последние 5 лет); алкогольная или наркотическая зависимость; параллельное участие в клинических исследованиях различных препаратов.

Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определялась с помощью индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) [12]. Для оценки необратимых органических повреждений применяли индекс повреждения SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) [13]. Медиана возраста установления диагноза СКВн составила 33 [25; 42] года, первых проявлений — 27 [22; 39] лет. Отягощенная наследственность по ИВРЗ выявлена у 10% пациентов с СКВн. В подавляющем большинстве случаев (55%) провоцирующий фактор не установлен, у 13% пациентов появление первых проявлений ассоциировано с беременностью, у 8% — с приемом комбинированных оральных контрацептивов, по 7% — с инфекцией и стрессом соответственно (рис. 1).

При включении в исследование медиана длительности СКВн составила 12 [2; 29] мес., у 12 (20%) больных длительность заболевания составляла ≥ 5 лет. На момент верификации диагноза СКВн большинство (77%) пациентов имели сочетание клинических и иммунологических проявлений, специфичных для СКВ; у 15% выявлены только клинические симптомы; у 8% отмечались изолированные иммунологические нарушения. Частота отдельных клинических и иммунологических проявлений СКВн представлена на рисунке 2. Медиана SLEDAI-2K составила 2 [1; 5] балла, индекса повреждения SDI — 0 [0; 0] баллов.

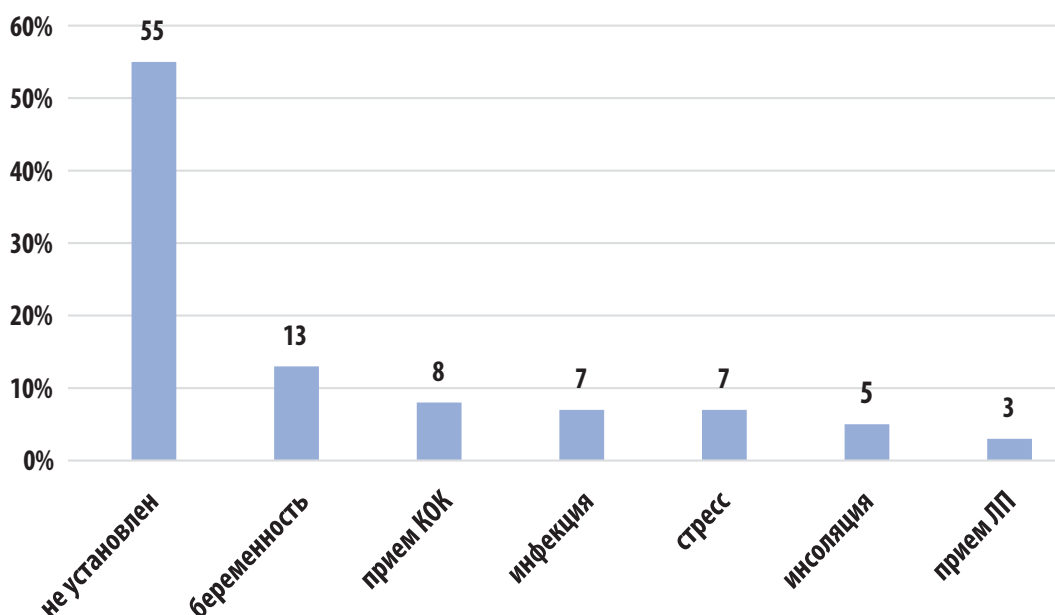


Рис. 1. Частота «триггерных» факторов «неполной» системной красной волчанки (n=60): КОК — комбинированные оральные контрацептивы; ЛП — лекарственные препараты

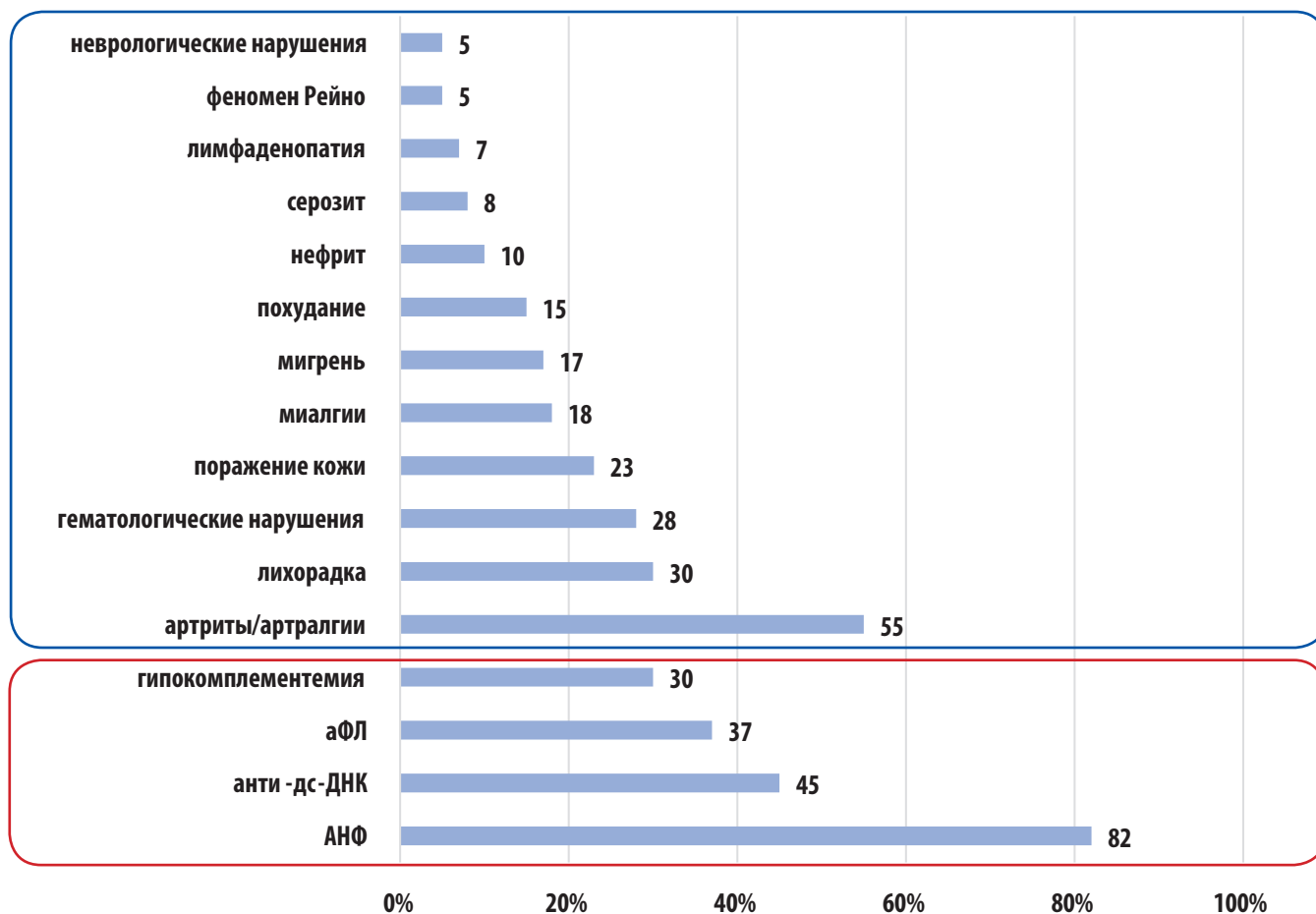


Рис. 2. Частота клинических и иммунологических проявлений «неполной» системной красной волчанки ($n=60$): аФЛ – антифосфолипидные антитела; анти-дс-ДНК – антитела к двуспиральной ДНК; АНФ – антинуклеарный фактор

Основными клиническими проявлениями СКВн, выявленными в течение всего периода болезни (в анамнезе и/или на момент включения в исследование), являлись: поражение суставов (артрит/артралгии; 55%), лихорадка (30%), гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения; 28%) и поражение кожи (острая, подострая, хроническая кожная красная волчанка; 23%). Подавляющее большинство пациентов (82%) были позитивны по антинуклеарному фактору (АНФ); антитела к Smith-антигену (анти-Sm) не выявлены ни в одном случае.

Серьезные изменения внутренних органов встречались редко, среди них были выявлены: нефрит (10%), серозит (8%), неврологические нарушения (5%), язвенно-некротический васкулит (3%), интерстициальное поражение легких (2%) и миокардит (2%). Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [14] обнаружен у 8 (13%) пациентов с СКВн.

В ходе проспективного динамического наблюдения (медиана его длительности составила 14 [5; 35] мес.) у 33 из 60 (55%) пациентов предварительно установленный диагноз СКВн был пересмотрен в пользу других заболеваний: в подавляющем большинстве случаев (15 (25%)) – в пользу достоверной СКВ (согласно критериям ACR 1997 и SLICC 2012), в 2 (3%) – в пользу остеоартрита, в 2 (3%) – в пользу первичного АФС, в 3 (6%) – в пользу других ИВРЗ (болезнь Шёгрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный артрит – по одному

пациенту). У 11 (18%) больных ревматическое заболевание было исключено. 27 (45%) пациентов продолжают наблюдаться у ревматолога с диагнозом СКВн.

Среди 11 (18%) больных, у которых ревматическое заболевание было исключено, чаще встречались аутоиммунный тиреоидит ($n=2$ – 3%) и иммунологические нарушения ($n=5$ – 7%; код диагноза по МКБ10 – R76.0); остальные заболевания (инфекции, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, заболевание печени, плоскостопие и др.) выявлялись в единичных случаях.

Большинство (57%) больных СКВн принимали гидроксихлорохин (ГХ) в дозе 200 мг/сут. и оральные глюкокортикоиды (ГК; 42%); медиана максимальной дозы в пересчете на преднизолон составила 15 [6; 40] мг/сут. Иммуносупрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовались в единичных случаях: по одному пациенту получали метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, ритуксимаб и ингибитор интерлейкина (ИЛ) 6 (пациентка в прошлом принимала участие в клиническом исследовании). Кроме того, назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; $n=17$ – 25%), витамин D ($n=16$ – 27%), внутривенный иммуноглобулин человека (ВВИГ; $n=4$ – 7%), низкие дозы ацетилсалициловой кислоты ($n=10$ – 17%), антикоагулянты ($n=6$ – 10%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ; $n=3$ – 5%), сульфасалазин ($n=2$ – 3%) и элтромбопаг ($n=1$ – 2%).

Таблица 1. Варианты терминологии и частота трансформации заболевания в достоверную системную красную волчанку при проспективном наблюдении [15]

| Термины | Количество исследований | Годы публикаций | Количество пациентов, min-max | Длительность наблюдения (годы), min-max | Трансформация в СКВ (%), min-max |
|---|-------------------------|-----------------|-------------------------------|---|--------------------------------------|
| СКВн [16–20] | 5 | 1989–2012 | 22–100 | 1,6–13,0 | 3,0–57,0 |
| НЗСТ [21–31] | 11 | 1996–2020 | 81–665 | 3,0–14,0 | 2,9–13,2 |
| Латентная СКВ [32] | 1 | 1989 | 22 | 8,0 | 31,8 |
| Потенциальная СКВ [33] | 1 | 2014 | 264 | 6,3 | 21,2 |
| Подострая кожная красная волчанка [34] | 1 | 2016 | 85 | 3,8 | 35,3 (ACR 1997) 40,0 (SLICC 2012) |
| Аутоиммунное заболевание соединительной ткани высокого риска [35] | 1 | 2018 | 118 | 1,0 | 11,9 |
| Возможная СКВ [36] | 1 | 2019 | 43 | 1,5 | 14,0 |

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; min – минимальное значение; max – максимальное значение; СКВн – неполная системная красная волчанка; НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани; ACR 1997 – классификационные критерии системной красной волчанки, разработанные Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology) в 1997 г.; SLICC 2012 – классификационные критерии системной красной волчанки, разработанные Международным объединением клиник по СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 году

Обсуждение

Ревматологи в своей клинической практике нередко встречаются с пациентами, имеющими аутоиммунные проявления (серологические и/или клинические), не соответствующие в полной мере существующим диагностическим или классификационным критериям определенных системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Но данных о распространенности, вариабельности, лечении и исходах «неполных» вариантов СКВ, системной склеродермии, ревматоидного артрита, болезни Шёгрена и др., собственно недифференцированного заболевания соединительной ткани (НЗСТ), крайне мало. Одной из первых трудностей в проведении систематического анализа исследований, посвященных СКВн, является отсутствие общепризнанного термина для обозначения данного состояния [2, 4]. Разнообразие «номенклатуры» и частота трансформации СКВн в достоверную СКВ при проспективном наблюдении обобщены в таблице 1 [15].

Как видно из таблицы 1, частота прогрессирования в достоверную СКВ в течение 1–3 лет варьирует в очень широких пределах (от 2,9 до 57,0%) [15]. При этом, согласно данным А. Bortoluzzi и соавт. [30], при увеличении срока наблюдения за пациентами с исходным диагнозом НЗСТ с 3 до 14 лет частота трансформации в СКВ увеличилась незначительно – с 2,9 до 3,9%. С другой стороны, при наблюдении в течение 8 и 13 лет «латентная» СКВ ($n=22$) и СКВн ($n=16$) прогрессировали в определенную СКВ чаще – в 31,8% и 57,0% случаев соответственно [18, 32]. В нашем исследовании у четверти больных СКВн спустя чуть больше года наблюдения был установлен диагноз СКВ.

Термин СКВн в настоящее время наиболее часто используется при описании таких больных и характеризует пациентов, которые не соответствуют существующим критериям определенной (достоверной) СКВ, но имеют неполное количество признаков, специфичных для данной болезни. Некоторые исследователи считают НЗСТ также синонимом СКВн [37]. Но, по нашему мнению, эти два термина следует разделять и относить в группу НЗСТ пациентов, имеющих иммунологические нарушения и клинические симптомы, включенные

в критерии других системных аутоиммунных ревматических заболеваний, например, феномен Рейно, сухой синдром, миозит, позитивность по ревматоидному фактору (РФ), антицентромерным антителам (АЦА), миоцитспецифическим антителам, антителам к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) и La/SSB (анти-La/SSB) антигенам, рибонуклеопротеиду (анти-РНП), и др. В целом пациенты с НЗСТ имеют более «легкие» клинические проявления, чем пациенты с СКВн [15]. Например, у 56% больных СКВн определялась средняя или высокая активность заболевания (SLEDAI ≥ 5 баллов), у половины – необратимые органические повреждения (SDI > 0) [38]. Напротив, в нашей группе значения SLEDAI-2K и SDI были низкими, их медианы составили соответственно 2 [1; 5] и 0 [0; 0]. Подавляющее большинство пациентов (75%) имели ремиссию или низкую активность (SLEDAI-2K = 0–4 балла), средняя активность заболевания (SLEDAI-2K = 5–10 баллов) выявлена у 20%, высокая (SLEDAI-2K > 10 баллов) – у 5% пациентов с СКВн, SDI > 0 обнаружен у 18% больных.

Продукция аутоантител и другие иммунологические нарушения могут предшествовать развитию клинически активного заболевания от нескольких месяцев до нескольких лет. Ретроспективные исследования показали, что у 63–88% больных за годы до установления диагноза СКВ определяются сывороточные аутоантитела, самыми «ранними» из них являются анти-Ro/SSA, затем появляются анти-дс-ДНК, антитела к кардиолипину (АКЛ) и анти-Sm [6, 7]. Наиболее частыми клиническими проявлениями СКВн являются поражение суставов, гематологические нарушения и кожно-слизистые симптомы, которые встречаются с частотой до 53%, 52% и 46% соответственно. У значительного числа пациентов выявляются серьезные органические изменения, включая серозит, нефрит и неврологические нарушения, их частота может достигать соответственно 36%, 27% и 6% [8]. Схожие данные получены и в нашем исследовании. В таблице 2 представлены результаты основных клинических исследований, посвященных СКВн, включая частоту клинических и иммунологических проявлений, выявление предикторов прогрессирования в СКВ.

В большинстве исследований, посвященных СКВн, в диагностике применялись критерии ACR 1997 [10].

Таблица 2. Результаты основных клинических исследований, посвященных «неполной» системной красной волчанке [8]

| Авторы, год | Критерии СКВ | Количество пациентов в исследовании, n (женщины, %) | Средний возраст пациентов, годы | Средняя длительность заболевания, годы | Частота клинических проявлений (%) | Иммунологические нарушения (%) | Длительность наблюдения, годы | Прогрессирование в СКВ, % | Предикторы прогрессирования в СКВ |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|--|---|--|-------------------------------|---------------------------|---|
| Greer J.M. et al. [16] | 2–3 (ACR 1982) | 38 (87) | 37 | 3,2 | ДККВ (34) Фоточувствительность (24) Артрит (47) Гематологические нарушения (18) Серозит (16) Неврологические нарушения (3) | АНА (82) Анти-дс-ДНК (0) | 1,6 | 5 | – |
| Calvo-Alen J. et al. [39] | <4 (ACR 1982) | 22 (87) | 47 | 2,3 | Кожно-слизистые проявления (45) Артрит (27) Лимфопения (23) Серозит (36) Нефрит (27) | АНА (95) Анти-дс-ДНК (22) | н/д | н/д | – |
| Vilá L.M. et al. [40] | 1–3 (ACR 1997) | 87 (94) | 30 | 4,4 | «Бабочка» (11) ДККВ (6) Фоточувствительность (25) Артрит (11) Лимфопения (23) Нефрит (1) | АНА (82) Анти-дс-ДНК (0) Анти-Ro/SSA (8) | 2,2 | 9 | «Бабочка» Язвы рта Анти-дс-ДНК ↓ C4 |
| Swaak A.J. et al. [17] | 1 клинический симптом + АНА | 100 (99) | 40 | 4,5 | «Бабочка» (4) ДККВ (4) Артрит (15) Лейкопения (36) Перикардит (4) Нефрит (11) | АНА (100) | 3 | 3 | – |
| Stahl-Hallengren C.S. et al. [18] | 4 (ACR 1982) | 28 (93) | 45 | н/д | «Бабочка» (25) ДККВ (7) Артрит (32) Гематологические нарушения (14) Серозит (14) Нефрит (18) | АНА (100) | 13 | 57 | «Бабочка» АКЛ |
| Lastrup H. et al. [19] | <4 (ACR 1982) | 26 (н/д) | н/д | н/д | «Бабочка» (19) Фоточувствительность (46) Артрит (31) Гематологические нарушения (31) Серозит (19) Нефрит (15) Неврологические нарушения (4) | АНА (100) | 8 | 27 | – |
| Olsen N.J. et al. [20] | 2–3 (ACR 1997) | 22 (86) | 49 | н/д | Фоточувствительность (27) Артрит (23) Гематологические нарушения (18) Серозит (9) | АНА (95) Анти-дс-ДНК (14) Анти-Ro/SSA (9) Анти-Sm (5) | 3,8 | 14 | Ранний возраст дебюта Высокая IgG активность Анти-Ro/SSA (IgM) Анти-La/SSB (IgM) |
| Al Daabil M. et al. [33] | 1–3 (ACR 1997) | 264 (94) | 39 | НД | «Бабочка» (14) ДККВ (1) Артрит (53) Нефрит (2) | АНА (88) Анти-дс-ДНК (17) | 6,3 | 21 | Язвы рта Нефрит Анти-дс-ДНК |

| Авторы, год | Критерии СКВ | Количество пациентов в исследовании, n (женщины, %) | Средний возраст пациентов, годы | Средняя длительность заболевания, годы | Частота клинических проявлений (%) | Иммунологические нарушения (%) | Длительность наблюдения, годы | Прогрессирование в СКВ, % | Предикторы прогрессирования в СКВ |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------|--|--|--|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Chen Z. et al. [38] | 1–3 (ACR 1997) | 77 (87) | 34 | 3,6 | «Бабочка» (9) Артрит (21) Гематологические нарушения (52) Серозит (21) Нефрит (17) Неврологические нарушения (6) | АНА (97) Анти-дс-ДНК (22) | н/д | н/д | – |
| Rua-Figueroa I. et al. [41] | 3 (ACR 1997) | 345 (85) | 43 | 8,0 | «Бабочка» (11) Фоточувствительность (20) Артрит (44) Гематологические нарушения (43) Серозит (9) Нефрит (4) Неврологические нарушения (1) | АНА (95) Иммунологические нарушения (55) | 5,6 | н/д | – |
| Olsen N.J. et al. [42] | 1–3 (ACR 1997) <4 (SLICC 2012) | 70 (94) | 45 | НД | «Бабочка» (20) Фоточувствительность (23) Язвы рта (13) Артрит (16) Серозит (9) | АНА (97) | н/д | н/д | – |
| Bortoluzzi A. et al. [30] | НЗСТ (АНА+ ≥1 ауто-иммунный симптом) | 329 (97) | 45 | НД | «Бабочка» (29) Алоpecia (11) Язвы слизистых (10) Артрит (11) Лейкопения (13) Неврологические нарушения (4) | АНА (100) Анти-дс-ДНК (2) ↓C3, C4 (14) аФЛ (14) | 5–10 | 5 (ACR 1997) 8 (SLICC 2012) | О/ПККВ Серозит аФЛ |
| Aberle T. et al. [43] | 3 (ACR 1997) и <4 (SLICC 2012) | 440 (88) | 46 | НД | О/ПККВ (43) ХККВ (9) Язвы слизистых (11) Артрит (44) Гематологические нарушения (25) Серозит (6) Нефрит (5) Неврологические нарушения (1) | АНА (97) Анти-дс-ДНК (11) АКЛ (42) | н/д | н/д | – |
| Md Yusof M.Y. et al. [35] | ≥1 (SLICC 2012) + АНА | 118 (88) | 48 | н/д | О/ПККВ (26) Язвы слизистых (11) Артрит (26) Лейко/лимфопения (16) | АНА (100) Анти-дс-ДНК (36) Анти-Ro/SSA (42) | 1 | 12 | 1 клинический критерий SLICC 2012 в дебюте Наследственность по аутоиммунным РЗ |
| Собственные данные | <4 (ACR 1997) и <4 (SLICC 2012) | 60 (97) | 38 | 1,0 | ККВ (23) Артрит (55) Гематологические нарушения (28) Серозит (8) Нефрит (10) Неврологические нарушения (5) | АНА (82) Анти-дс-ДНК (45) ↓C3, C4 (30) аФЛ (37) | 1,2 | 25 | – |

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ACR 1982/1997 – классификационные критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology) в 1982 г./пересмотр в 1997 г.; ДККВ – дискоидная кожная красная волчанка; АНА – антиядерные антитела; анти-дс-ДНК – антитела к двуспиральной ДНК; н/д – нет данных; анти-Ro/SSA – антитела к ядерному антигену Ro/SSA; ↓C3, C4 – гипоккомплементемия по C3- и C4-компонентам; АКЛ – антитела к кардиолипину; анти-Sm – антитела к ядерному антигену Smith; IgG – иммуноглобулин G; IgM – иммуноглобулин M; анти-La/SSB – антитела к антигену La/SSB; SLICC 2012 – классификационные критерии, разработанные Международным объединением клиник по системной красной волчанке (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 г.; НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани; аФЛ – антифосфолипидные антитела; О/ПККВ – острая/подострая кожная красная волчанка; ХККВ – хроническая кожная красная волчанка; РЗ – ревматические заболевания, ККВ – кожная красная волчанка

Z. Chen и соавт. [38], применив к 77 пациентам с диагнозом СКВн (<4 критериев ACR 1997) критерии SLICC 2012, диагностировали у 43 (56%) из них достоверную СКВ. У пациентов с НЗСТ ($n=329$), не соответствовавших в полной мере классификационным критериям СКВ ACR 1997, ретроспективное применение критериев SLICC 2012 позволило пересмотреть диагноз в пользу определенной СКВ в 44 (13%) случаях [30]. В то же время в исследовании N.J. Olsen и соавт. [42] ни один из 70 пациентов с СКВн (1–3 критерия ACR 1997) не соответствовал критериям определенной СКВ SLICC 2012. Авторы полагают, что применение критериев SLICC 2012 по сравнению с ACR 1997 не приводит к более точной и ранней диагностике СКВ в группе больных СКВн. Применение новых классификационных критериев Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology)/ACR 2019 г. [44], обладающих наибольшей чувствительностью в отношении ранней диагностики СКВ [45, 46], к 133 пациентам с НЗСТ, в отличие от критериев ACR 1997 и SLICC 2012, позволило пересмотреть диагноз в пользу СКВ у 17% пациентов [47]. В настоящем исследовании мы диагностировали СКВн только у пациентов, которые не соответствовали ни критериям ACR 1997, ни критериям SLICC 2012. На наш взгляд, одновременное использование комбинации критериев с наибольшей чувствительностью и специфичностью — SLICC 2012 и EULAR/ACR 2019 — приводит к снижению диагностической ошибки на ранней стадии болезни.

Группы больных СКВн гетерогенны, и в них следует включать преимущественно тех пациентов, у которых высок риск развития СКВ в будущем. Согласно данным, суммированным в таблице 2, наличие кожно-слизистых проявлений, серозита, нефрита, гипокомplementемии, позитивности по анти-дс-ДНК, антифосфолипидным антителам (аФЛ), ассоциировано с трансформацией в СКВ. Для создания более однородной группы пациентов, в том

числе и с целью систематического анализа проводимых исследований, W.M. Lambers и соавт. [8] предлагают унифицировать не только номенклатуру, но и диагностику СКВн, основываясь на критериях, представленных в таблице 3. Диагноз СКВн устанавливается при выявлении позитивности по АНА, которая является обязательным критерием, и как минимум одного из клинических проявлений, специфичных для СКВ. Цитопении встречаются не только при СКВ, поэтому их наличие должно быть «усилено» характерными иммунологическими нарушениями и/или отягощенной семейной историей по аутоиммунным ревматическим заболеваниям у родственников первой линии.

Использование «полиомиксных» технологий (геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики) предполагает выделение спектра молекулярных «паттернов», потенциально отражающих ведущие патогенетические механизмы, которые условно подразделяются на «провоспалительный», «лимфоидный» и «интерфероновый», не только при СКВ, но и при СКВн [48, 49]. Одним из биомаркеров «лимфоидного» механизма иммунопатогенеза является BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), — растворимый медиатор, принадлежащий к семейству цитокинов фактора некроза опухоли, который играет решающую роль в выживании анергических аутореактивных В-клеток, их дифференцировке в плазматические клетки. У пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации BAFF в сыворотке и экспрессии информационной РНК BAFF в лейкоцитах, коррелирующее с концентрацией АНА, динамикой активности заболевания, развитием обострений и повреждением внутренних органов, поражением ЦНС, кожи, скелетно-мышечными проявлениями, лимфопенией и гипергаммаглобулинемией. Гиперэкспрессия BAFF особенно характерна для волчаночного нефрита III и IV классов [50–52]. При СКВн уровень BAFF выше, чем в общей популяции, но ниже, чем

Таблица 3. Критерии «неполной» системной красной волчанки [8]

Обязательный критерий:

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

В сочетании с ≥ 1 из следующих клинических критериев:

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

Или при наличии ≥ 2 из следующих критериев:

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

При одновременном отсутствии необходимого количества критериев ACR 1997, SLICC 2012 и/или EULAR/ACR 2019 для верификации определенного диагноза СКВ

Примечание: АНА — антиядерные антитела; анти-дс-ДНК — антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm — антитела к ядерному антигену Smith; аФЛ — антифосфолипидные антитела; ACR 1982/1997 — классификационные критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology) в 1982 г./пересмотр в 1997 г.; SLICC 2012 — классификационные критерии, разработанные Международным объединением клиник по системной красной волчанке (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 г.; EULAR/ACR 2019 — классификационные критерии, разработанные Европейским альянсом ревматологических ассоциаций/Американской коллегией ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology/ American College of Rheumatology) в 2019 г.; СКВ — системная красная волчанка

у пациентов с СКВ [43]. Возможно, в группе пациентов с СКВн, экспрессирующих более высокие уровни BAFF, целесообразно применение превентивной терапии «таргетными» моноклональными антителами (например, белимумабом) для предотвращения развития полномасштабной СКВ. Накапливаются данные о прогностическом значении различных медиаторов (мультиплексный анализ), отражающих активацию врожденного и приобретенного иммунитета. Уже за несколько лет до развития СКВ в сыворотках пациентов отмечается увеличение концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и снижение уровня ИЛ-10, трансформирующего фактора роста (ТФР) β , подавляющего активацию В-клеток. Так, АНА-позитивные здоровые женщины афроамериканской расы имеют более высокий уровень ИЛ-6 и маркеров активации Т-клеток по сравнению с АНА-позитивными здоровыми женщинами европейской расы. В последней группе выявлено снижение числа CD11c⁺ В-клеток, ассоциирующихся с развитием аутоиммунитета. Вероятно, подобные изменения лежат в основе более тяжелого течения СКВ у афроамериканцев [53]. Среди здоровых близких родственников больных СКВ ($n=409$), наблюдавшихся в течение 6,4 лет, в 45 (11%) случаях была диагностирована СКВ. Развитие СКВ ассоциировалось, с одной стороны, с уровнем аутоантител в начале наблюдения, повышенной концентрацией BAFF, фактора стволовых клеток (SCF, stem cell factor) и интерферон (ИФН)-ассоциированных хемокинов, с другой — со сниженным уровнем регуляторных цитокинов (ИЛ-10, ТФР- β). SCF и ТФР- β оценены исследователями как значимые и независимые предикторы прогрессирования в СКВ [54]. Особое внимание привлекает изучение биомаркеров, характеризующих гиперпродукцию ИФН типа I, которые получили название «генный автограф ИФН типа I» (IFNGS, type I IFN gene signature). Имеются данные об обнаружении гиперэкспрессии IFNGS у половины пациентов с СКВн и у 2/3 пациентов с достоверной СКВ, корреляции с титрами АНА, гипокомплементемией по C3, числом «критериальных» клинических проявлений СКВ [4, 55]. У 55 военнослужащих были проанализированы образцы сывороток до, на момент и после постановки диагноза СКВ. Повышенная активность ИФН- α (относится к ИФН типа I) была выявлена в 20% случаев за ≥ 4 года, в 44% — за ≤ 2 года до установленного диагноза СКВ (период СКВн) и у 75% пациентов с уже диагностированной СКВ. Кроме того, активность ИФН- α повышалась одновременно с позитивностью по аутоантителам, достигая плато к моменту классификации заболевания. Авторы также обнаружили, что активность ИФН типа II предшествует секреции аутоантител и ИФН- α [56]. У 19 из 118 (16%) АНА-позитивных пациентов, имеющих ≤ 1 клинического симптома СКВ длительностью менее 12 мес. и не получающих терапию ($n=118$), за период проспективного наблюдения в течение года была диагностирована СКВ ($n=15$) или болезнь Шёгрена ($n=4$). По результатам данного исследования, гиперэкспрессия IFNGS в крови и коже, а также отягощенная наследственность по аутоиммунным ревматическим заболеваниям были выделены как независимые прогностические факторы развития СКВ/болезни Шегрена [35]. Активация системы комплемента с образованием циркулирующих иммунных комплексов играет важную роль в иммунопатогенезе СКВ. В ретроспективном исследовании пациентов с СКВн (имеющих 1–3 критерия ACR 1997) снижение уровня C3-компонента комплемента чаще выявлялось у больных с «прогрессирующей СКВн» (25%),

чем при «не прогрессирующей СКВн» (3%) [40]. R. Ramsey-Goldman и соавт. [36] обнаружили, что продукты активации компонентов комплемента, связанные с клетками крови, в сочетании с повышенным уровнем анти-дс-ДНК и другими аутоантителами обладают большей «предсказательной» ценностью при определении риска развития СКВ, чем традиционная гипокомплементемия по C3 и C4. Представленные исследования, способствующие лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, могут послужить теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии не только СКВ, но и СКВн, направленных на «таргетное» блокирование биологических мишеней, участвующих в развитии воспаления и аутоиммунных нарушений, включая цитокины и ИФН типов I и II, патологическую активацию В-лимфоцитов и плазматических клеток, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути, факторы транскрипции и др.

Принимая во внимание сохранение диагноза СКВн на протяжении длительного времени у подавляющего числа пациентов, в клинической практике возникают вопросы, касающиеся терапии, наблюдения, вакцинации, планирования и ведения беременности, контроля сопутствующих заболеваний. В настоящее время отсутствуют рекомендации по мониторингу и терапии пациентов с СКВн. В таблице 4 представлены данные по применению лекарственных препаратов при СКВн [57].

Таблица 4. Лекарственные препараты, применяемые при «неполной» системной красной волчанке, %

| Лекарственные препараты | Госпиталь Биргам [33] ($n=161$) | Испанский регистр (RELESSER) [41] ($n=345$) | Собственные данные ($n=60$) |
|---------------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------|
| Гидроксихлорохин | 65 | н/д | 57 |
| Другие антималярийные препараты | 1 | 69 | 0 |
| Глюкокортикоиды | 35 | н/д | 42 |
| Азатиоприн | 2 | 13 | 2 |
| Микофенолата мофетил | 2 | 4 | 0 |
| Циклофосфамид | 1 | 6 | 2 |
| Метотрексат | 9 | 14 | 2 |
| Лефлуномид | н/д | 2,5 | 0 |
| Сульфасалазин | 6 | 0 | 3 |
| Ритуксимаб | 1 | 1,6 | 2 |
| Другие ГИБП | 3 | н/д | 2 |
| ВВИГ | н/д | 3 | 7 |
| Плазмаферез | н/д | 0,3 | 0 |
| НПВП | н/д | н/д | 28 |
| Ацетилсалициловая кислота | н/д | 33 | 17 |
| Антикоагулянты | н/д | 12 | 10 |
| Статины | н/д | 19 | н/д |
| Ингибиторы АПФ | н/д | 15 | 5 |
| Антиостеопоротическая терапия | н/д | 18 | 27 (витамин D) |

Примечание: НД — нет данных; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

В настоящее время проводится рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РПКИ) SMILE (Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus) по изучению эффективности ГХ в замедлении прогрессирования СКВн в СКВ (ClinTrial.gov NCT03030118) [58]. В открытом исследовании, проведенном ранее, применение ГХ отсрочило развитие СКВ от момента появления первого клинического симптома с 0,29 до 1,08 года ($p=0,018$); схожие результаты получены и на фоне терапии ГК ($p=0,011$), но не при использовании НПВП [59]. Кроме того, у пациентов с СКВн, получающих ГХ, выявлено снижение количества специфических аутоантител [59], антител к C1q-компоненту комплемента, концентрации ИЛ-9 [42], BAFF, экспрессии IFNGS [42, 60]. Помимо указанных свойств, назначение ГХ привлекательно из-за низкого риска токсичности, связанного с его длительным применением. Согласно данным, суммированным в таблице 4, ревматологи в клинической практике пациентам с СКВн предпочитают назначать ГХ, ГК в невысоких дозах, НПВП и витамин D, в ряде случаев — ВВИГ, а также антитромботическую терапию при выявлении аФЛ. Серьезные изменения внутренних органов при СКВн встречаются нечасто, но их наличие и/или повышенный риск развития объясняют необходимость активного лечения иммуносупрессантами и ГИБП.

Совершенно определено и обоснованно с практической точки зрения всем пациентам с СКВн и бессимптомным носителям АНФ, не имеющим других признаков СКВ, показано исключение провоцирующих факторов — курения, воздействия ультрафиолетового облучения, отказ от приема СКВ-провоцирующих лекарственных препаратов. Потенциальная иммуномодулирующая роль витамина D в снижении риска прогрессирования в СКВ является привлекательной, но в настоящее время убедительных ее доказательств не получено [61]. Тем не менее, мы рекомендуем всем пациентам с СКВн, включая бессимптомных (т. е. имеющих только иммунологические нарушения (анти-дс-ДНК, анти-Sm, анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, антиC1q, гипокомплементную-«преклинический» вариант СКВн), постоянно принимать витамин D и ГХ в дозе 200–400 мг/сут. При наличии позитивности по аФЛ, особенно высокого тромботического риска (позитивность по трем классам аФЛ, наличие волчаночного антикоагулянта, высокий уровень АКЛ) рекомендовано присоединение антитромботических препаратов

с обязательной оценкой риска кровотечений. Кроме низких доз аспирина больные с аФЛ могут получать терапию низкомолекулярными гепаринами в периоды, сопряженные с высоким риском тромботических осложнений (беременность, послеоперационный период или длительная иммобилизация), несмотря на формальное отсутствие убедительных доказательств [62, 63].

В заключение предлагаем применять в клинической практике следующие рекомендации:

1. Устанавливать диагноз СКВн в первую очередь пациентам, имеющим высокий риск трансформации в СКВ, используя предложенные классификационные критерии СКВн.
2. При каждом визите пациента с СКВн использовать для оценки статуса одновременно комбинацию критериев с наибольшей чувствительностью и специфичностью — SLICC 2012 и EULAR/ACR 2019, что сводит к минимуму возможность пропустить дебют СКВ.
3. Пациенты, имеющие только специфические иммунологические нарушения (преклинический вариант течения СКВн), требуют ежегодного наблюдения, при появлении клинических симптомов — каждые 3–6 месяцев.
4. Всем пациентам рекомендовано исключение факторов, провоцирующих СКВ.
5. Целесообразно раннее назначение витамина D и ГХ при отсутствии противопоказаний.
6. Не стоит исключать возможность применения пациентам с диагнозом СКВн иммуносупрессантов при резистентных клинических проявлениях.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (1021051402790-6).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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 / REFERENCES

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
2. Costenbader KH, Schur PH. We need better classification and terminology for “people at high risk of or in the process of developing lupus”. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):593–596. doi: 10.1002/acr.22484
3. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus; A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):43–48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.006
4. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119–128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119–128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
5. Лила ВА, Мазуров ВИ, Лила АМ. «Неполная» системная красная волчанка в реальной клинической практике: трудности диагностики. *Терапия*. 2022;2(54):86–95. [Lila VA, Mazurov VI, Lila AM. «Incomplete» systemic lupus erythematosus in real clinical practice: Difficulties of diagnosis. *Therapy*. 2022;2(54):86–95 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2022.2.86-95
6. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526–1533. doi: 10.1056/NEJMoa021933
7. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R30. doi: 10.1186/ar3258

8. Lambers WM, Westra J, Jonkman MF, Bootsma H, de Leeuw K. Incomplete systemic lupus erythematosus: What remains after application of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):607-614. doi: 10.1002/acr.23894
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-1277. doi: 10.1002/art.1780251101
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
11. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
12. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
13. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-376.
14. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
15. Sciascia S, Roccatello D, Radin M, Parodis I, Yazdany J, Pons-Estel G, et al. Differentiating between UCTD and early-stage SLE: From definitions to clinical approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(1):9-21. doi: 10.1038/s41584-021-00710-2
16. Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1989;149(11):2473-2476.
17. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al.; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(1):89-94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89
18. Stahl-Hallengren CS, Nived O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus*. 2004;13(2):85-88. doi: 10.1191/0961203304lu477oa
19. Lauststrup H, Voss A, Green A, Junker P. SLE disease patterns in a Danish population-based lupus cohort: an 8-year prospective study. *Lupus*. 2010;19(3):239-246. doi:10.1177/0961203309351033
20. Olsen NJ, Li QZ, Quan J, Wang L, Mutwally A, Karp DR. Autoantibody profiling to follow evolution of lupus syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R174. doi: 10.1186/ar3927
21. Calvo-Alén J, Alarcón GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. *J Rheumatol*. 1996;23(3):469-475.
22. Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: The clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus*. 1998;7(2):95-100. doi: 10.1191/096120398678919787
23. Danielli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danielli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol*. 1998;17(3):195-201. doi: 10.1007/BF01451046
24. Danielli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A, et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(5):585-591.
25. Williams HJ, Alarcón GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol*. 1999;26(4):816-825.
26. Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSA: Clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4):403-409.
27. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3):313-320.
28. Guerrero LF, Rueda JC, Arciniegas R, Rueda JM. Undifferentiated connective tissue disease in a rheumatology center in Cali, Colombia: Clinical features of 94 patients followed for a year. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):1085-1088. doi: 10.1007/s00296-011-2234-y
29. García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: Predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):739-745.
30. Bortoluzzi A, Furini F, Campanaro F, Govoni M. Application of SLICC classification criteria in undifferentiated connective tissue disease and evolution in systemic lupus erythematosus: Analysis of a large monocentric cohort with a long-term follow-up. *Lupus*. 2017;26(6):616-622. doi: 10.1177/0961203316671814
31. Zucchi D, Tani C, Monacci F, Elefante E, Carli L, Parma A, et al. Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: Outcome and risk of flare in 100 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1335-1339. doi: 10.1093/rheumatology/kez440
32. Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD. "Latent lupus". *J Rheumatol*. 1989;16(4):475-478.
33. Al Daabil M, Massarotti EM, Fine A, Tsao H, Ho P, Schur PH, et al. Development of SLE among "potential SLE" patients seen in consultation: Long-term follow-up. *Int J Clin Pract*. 2014;68(12):1508-1513. doi: 10.1111/ijcp.12466
34. Tiao J, Feng R, Carr K, Okawa J, Werth VP. Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):862-869. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.029
35. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, Hensor EMA, Dutton K, Ul-Hassan S, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1432-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
36. Ramsey-Goldman R, Alexander RV, Massarotti EM, Wallace DJ, Narain S, Arriens C, et al. Complement activation in patients with probable systemic lupus erythematosus and ability to predict progression to American College of Rheumatology-Classified Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):78-88. doi: 10.1002/art.41093
37. Sternhagen E, Bettendorf B, Lenert A, Lenert PS. The role of clinical features and serum biomarkers in identifying patients with incomplete lupus erythematosus at higher risk of transitioning to systemic lupus erythematosus: Current perspectives. *J Inflamm Res*. 2022;15:1133-1145. doi: 10.2147/JIR.S275043
38. Chen Z, Li MT, Xu D, Leng XM, Wang Q, Tian XP, et al. Organ damage in patients with incomplete lupus syndromes: From a Chinese academic center. *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1383-1389. doi: 10.1007/s10067-015-2884-3
39. Calvo-Alén J, Bastian HM, Straaton KV, Burgard SL, Mikhail IS, Alarcón GS. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1475-1484. doi: 10.1002/art.1780381014
40. Vilá LM, Mayor AM, Valentin AH, Garcia-Soberal M, Vila S. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:110-115. doi: 10.1191/096120300678828073

41. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al.; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology). Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e267. doi: 10.1097/MD.0000000000000267
42. Olsen NJ, McAloose C, Carter J, Han BK, Raman I, Li QZ, et al. Clinical and immunologic profiles in incomplete lupus erythematosus and improvement with hydroxychloroquine treatment. *Auto-immune Dis*. 2016;2016:8791629. doi: 10.1155/2016/8791629
43. Aberle T, Bourn RL, Munroe ME, Chen H, Roberts VC, Guthridge JM, et al. Clinical and serologic features in patients with incomplete lupus classification versus systemic lupus erythematosus patients and controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(12):1780-1788. doi: 10.1002/acr.23201
44. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
45. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):4-11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379
46. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: Новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
47. Radin M, Schreiber K, Cecchi I, Bortoluzzi A, Crisafulli F, de Freitas CM, et al. Impact of the 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Classification Criteria for systemic lupus erythematosus in a multicenter cohort study of 133 women with undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(12):1804-1808. doi: 10.1002/acr.24391
48. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: История и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
49. Barturen G, Babaei S, Català-Moll F, Martínez-Bueno M, Makowska Z, Martorell-Marugán J, et al. Integrative analysis reveals a molecular stratification of systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):1073-1085. doi: 10.1002/art.41610
50. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Ли́ла АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
51. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, Mackay F, Morand EF. Association of serum B cell activating factor from the tumor necrosis factor family (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) with central nervous system and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(9):873-884. doi: 10.1177/0961203313496302
52. Suso JP, Posso-Orsorio I, Jiménez CA, Naranjo-Escobar J, Ospina FE, Sánchez A, et al. Profile of BAFF and its receptors' expression in lupus nephritis is associated with pathological classes. *Lupus*. 2018;27(5):708-715. doi: 10.1177/0961203317739132
53. Slight-Webb S, Smith M, Bylinska A, Macwana S, Guthridge C, Lu R, et al. Autoantibody-positive healthy individuals with lower lupus risk display a unique immune endotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1419-1433. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.047
54. Munroe ME, Young KA, Kamen DL, Guthridge JM, Niewold TB, Costenbader KH, et al. Discerning risk of disease transition in relatives of systemic lupus erythematosus patients utilizing soluble mediators and clinical features. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):630-642. doi: 10.1002/art.40004
55. Li QZ, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2010;159(3):281-291. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x
56. Munroe ME, Lu R, Zhao YD, Fife DA, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):2014-2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208140
57. Bourn R, James JA. Preclinical lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:433-439. doi: 10.1097/BOR.0000000000000199
58. Olsen NJ, James JA, Arriens C, Ishimori ML, Wallace DJ, Kamen DL, et al. Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus (SMILE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):694. doi: 10.1186/s13063-018-3076-7
59. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR, Walker C, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(6):401-409. doi: 10.1177/0961203307078579
60. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. Hydroxychloroquine suppresses interferon-inducible genes and B cell activating factor in patients with incomplete and new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2021;48(6):847-851. doi: 10.3899/jrheum.200726
61. Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. *J Autoimmun*. 2016;74:73-84. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.010
62. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Auto-immun Rev*. 2015;14(3):192-200. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.019
63. Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):292-297. [Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):292-297 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-292-297

Панафи́дина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Ли́ла А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>