

Перспективы терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Что необходимо знать врачам отделений интенсивной терапии

Е.Л. Насонов¹, М.А. Лысенко², З.Ю. Мутовина², А.И. Загребнева², Е.В. Николаева¹, Л.П. Ананьева¹, Т.В. Бекетова^{1,4,5}, Т.М. Решетняк¹, С.К. Соловьев¹, Е.А. Асеева¹, А.А. Клименко³, А.В. Волков¹

В спектре ревматических заболеваний особый интерес привлекают системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ). Несмотря на кардинальное улучшение прогноза при САРЗ, связанное с совершенствованием стратегии терапии (лечение до достижения цели) и внедрением новых эффективных противовоспалительных препаратов, более чем у 10% пациентов с САРЗ развивается тяжелая органная патология, потенциально требующая лечения в условиях отделений интенсивной терапии (ОИТ). В статье представлен анализ клинико-патологических проявлений, определяющих «тяжелое» течение САРЗ. Обсуждаются перспективы фармакотерапии пациентов с САРЗ в условиях ОИТ. Статья открывает серию планируемых в журнале публикаций, касающихся диагностики и лечения тяжелых осложнений САРЗ.

Ключевые слова: системные аутоиммунные ревматические заболевания, отделение интенсивной терапии, системная красная волчанка, системная склеродермия, системные васкулиты, идиопатические воспалительные миопатии, антифосфолипидный синдром, противовоспалительная терапия
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Лысенко МА, Мутовина ЗЮ, Загребнева АИ, Николаева ЕВ, Ананьева ЛП, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Асеева ЕА, Клименко АА, Волков АВ. Перспективы терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Что необходимо знать врачам отделений интенсивной терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):109–125.

PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES. WHAT INTENSIVE CARE PHYSICIANS NEED TO KNOW

Evgeny L. Nasonov¹, Maryana A. Lysenko², Zinaida Yu. Mutovina², Alena I. Zagrebneva², Ekaterina V. Nikolaeva¹, Lidia P. Ananyeva¹, Tatiana V. Beketova^{1,4,5}, Tatiana M. Reshetnyak¹, Sergey K. Solovyev¹, Elena A. Aseeva¹, Alesya A. Klimenko³, Alexander V. Volkov¹

In the spectrum of rheumatic diseases, systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) are of particular interest. Despite the dramatic improvement in the prognosis for SARD, associated with the improvement of the treatment strategy (treat-to-target) and the introduction of new effective anti-inflammatory drugs, more than 10% of patients with SARD develop severe organ pathology, potentially requiring treatment in intensive care units (ICUs). This article presents an analysis of the clinical and pathological manifestations that define the “severe” course of SARD. The prospects for pharmacotherapy for patients with SARD in the ICU setting are also discussed. The article opens a series of planned publications in the journal concerning the diagnosis and treatment of severe complications of SARDs.

Key words: systemic autoimmune rheumatic diseases, intensive care unit, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, systemic vasculitis, idiopathic inflammatory myopathies, antiphospholipid syndrome, anti-inflammatory therapy
For citation: Nasonov EL, Lysenko MA, Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Nikolaeva EV, Ananyeva LP, Beketova TV, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Aseeva EA, Klimenko AA, Volkov AV. Prospects for the treatment of systemic autoimmune rheumatic diseases. What intensive care physicians need to know. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):109–125 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-109-125

За небольшим исключением, пациенты погибают из-за реакции организма на инфекцию, чем от самой инфекции.

Уильям Ослер

1. Введение

Ревматология — раздел терапии, изучающий фундаментальные и клинические проблемы ревматических и мышечно-скелетных заболеваний (РМЗ), развитие которых связано с аутоиммунным воспалением, приводящим к прогрессирующему нарушению функции внутренних органов, инвалидности, снижению качества и продолжительности жизни пациентов [1–3]. В спектре РМЗ особый интерес

вызывают системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ). К ним относятся ревматоидный артрит (РА), ювенильные идиопатические артриты (ЮИА), системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА-СВ) (микроскопический полиангиит

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Пехотная, 3
³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
⁵ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семеновская, 38

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Moscow Regional Clinical Research Center Hospital No. 52 of the Moscow Health Department

123182, Russian Federation, Moscow, Pekhotnaya str., 3
³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
⁴Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A
⁵Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 20.02.2026
Принята 11.03.2026

(МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА)), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) (дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ)), васкулиты крупных сосудов (гигантоклеточный артериит (ГКА), артериит Такаясу (АТ)) [3]. САРЗ рассматриваются как фенотипически гетерогенные клинико-иммунологические синдромы, различающиеся по спектру и выраженности клиническо-иммунологических и патологических проявлений в рамках каждой нозологической формы [4].

В течение последнего десятилетия отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной патологии в популяции [5, 6]. По данным эпидемиологического исследования ($n=22009375$), частота аутоиммунных заболеваний в популяции составляет 10,2% (13,1% у женщин и 7,4% у мужчин), у трети пациентов одновременно выявляется более одного аутоиммунного заболевания [7]. Согласно материалам эпидемиологического исследования (общенациональная когорта, включающая 156 862 пациента с САРЗ), по сравнению с популяционной летальность при СКВ увеличена в 3,5 раза, при ССД – в 1,53 раза, при ИВМ – в 5,08 раза, при АНЦА-СВ – в 1,158 раза, при болезни Бехчета – в 1,762 раза [8]. Примечательно, что хотя САРЗ – одна из ведущих причин преждевременной летальности у женщин моложе 65 лет, в большинстве стран (в том числе в России), эти заболевания не всегда включаются в государственную статистику причин летальности, а регистрируются только их осложнения (сердечно-сосудистые катастрофы, инфекции и другие), что негативно влияет на восприятие социальной значимости этой распространенной в популяции патологии.

Прогресс, достигнутый в расшифровке патогенетических механизмов САРЗ, послужил основой для разработки в начале XXI века более 20 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы [9–11], а в последние годы – группы синтетических «таргетных» противовоспалительных препаратов (ингибиторы Янус-киназ) [12, 13]. Однако несмотря на улучшение прогноза при САРЗ, связанное с совершенствованием стратегии терапии (лечение до достижения цели, treat-to-target) и внедрением новых эффективных препаратов, более чем у 10% пациентов развивается тяжелая органная патология, потенциально требующая лечения в условиях отделений интенсивной терапии (ОИТ) [14–17].

Проблема «тяжело больных пациентов» (critically ill patients), нуждающихся в госпита-

лизации в ОИТ, лежит в русле современных тенденций ревматологии, акцентировавших внимание на изучении «трудно поддающихся лечению» (difficult-to-treat) пациентов с САРЗ, для которых нередко характерны сочетание неконтролируемой активности (или обострений) воспаления и тяжелой коморбидной патологии, затрудняющих лечение и ухудшающих прогноз заболеваний [18–22]. Следует иметь в виду негативное влияние недавней пандемии COVID-19 (coronavirus disease 2019) на прогноз у пациентов с САРЗ, характеризующийся увеличением летальности и потребности в госпитализации пациентов в ОИТ [23–26]. Новый аспект этой проблемы может быть потенциально связан с ревматологическими перспективами инновационных методов лечения САРЗ, в первую очередь основанных на технологии CAR-T-клеточной терапии (chimeric antigen receptor), которая высоко эффективна в отношении достижения ремиссии у пациентов, резистентных к стандартной противовоспалительной терапии, но может сопровождаться развитием тяжелых нежелательных реакций (инфекции, гипогаммаглобулинемия, цитокиновый шторм и др.), диктующих необходимость проведения процедуры и наблюдения за пациентами в условиях ОИТ [27–29].

Основной целью публикации является анализ клинико-патологических проявлений, определяющих «тяжелое» течение САРЗ, которые ассоциируются именно с плохо поддающимися контролю иммунновоспалительными механизмами их патогенеза. В наши задачи не входило обсуждение всего спектра потенциальных «скорпомощных» показаний для госпитализации и лечения пациентов с САРЗ в условиях ОИТ, связанных с обострением коморбидной патологии или нежелательными реакциями на лекарственные препараты.

Факторы, определяющие тяжелое течение и быстрое прогрессирование патологического процесса при САРЗ, наиболее часто связаны с неконтролируемым обострением и/или присоединением инфекций, ведущими к острой полиорганной недостаточности [14–17, 30]. По данным ретроспективного анализа, 20,3% «госпитальных» пациентов с САРЗ нуждаются в переводе в ОИТ, летальность составляет 23,8% и нарастает по мере увеличения длительности пребывания в ОИТ [31]. Основными причинами госпитализации в ОИТ пациентов с САРЗ являются сепсис (61,6%), обострение заболевания (32,8%), сочетание этих причин (13,7%), кардиоваскулярные осложнения (33,9%) и декомпенсация коморбидной патологии (28%) [32]. К основным патологическим состояниям, развивающимся у пациентов с САРЗ, потенциально нуждающихся в госпитализации в ОИТ, относятся острая дыхательная и/или почечная недостаточность и сердечно-сосудистая патология [17, 30–34] (табл. 1).

Таблица 1. Основные формы органной патологии у пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии

Формы органной патологии	САРЗ; фармакотерапия
Сердечно-сосудистая система	
• Острый инфаркт миокарда	СКВ
• Тромбоз по механизму кардиогенной эмболии	СКВ, АФС
• Прогрессирующая сердечная недостаточность	СКВ, РА, ССД, реже – другие САРЗ
• Тампонада перикарда	СКВ
Респираторная система	
• Быстро прогрессирующее ИЗЛ	ССД, ИВМ, АНЦА-СВ, РА
• Диффузные альвеолярные кровоизлияния	АНЦА-СВ, СКВ, АФС
• Острый респираторный дистресс-синдром	САРЗ (в первую очередь на фоне вирусных инфекций), КАФС
Почки	
• Острое поражение почек	ССД
• Нефрит	СКВ, АНЦА-СВ
• Терминальная почечная недостаточность	СКВ, АНЦА-СВ, ССД
Центральная нервная система	
• Инсульт	АТ, ГКА, СКВ, АФС, болезнь Бехчета, васкулит ЦНС, васкулит ЦНС, АНЦА-СВ
• Менингоэнцефалит	СКВ, АФС, васкулит ЦНС, болезнь Бехчета
• Демиелинизирующий синдром	АФС, СКВ, васкулит ЦНС, болезнь Бехчета
• Миелопатия	АФС, СКВ, васкулит ЦНС, болезнь Бехчета
• Тромбоз венозного синуса	Болезнь Бехчета, АФС
• Периферическая или краниальная нейропатия	АНЦА-СВ, СКВ, синдром Шегрена, РА
Гематологические	
• Тромбоцитопения	СКВ, КАФС, реже – другие САРЗ
• Тромботическая микроангиопатия	СКВ, АНЦА-СВ, ССД, КАФС
• Лекарственные цитопении (агранулоцитоз)	Анти-В-клеточная терапия, лечение цитотоксическими препаратами
Гастроэнтерологические	
• Острая мезентериальная ишемия	АНЦА-СВ, СКВ, АФС, болезнь Бехчета
• Псевдонепроходимость кишечника	СКВ, ССД
• Желудочно-кишечные кровотечения	Болезнь Бехчета, узелковый полиартериит, лечение НПВП, глюкокортикоидами
• Синдром мальабсорбции с диареей и тяжелыми электролитными нарушениями	Вторичный амилоидоз при САРЗ, ССД
Офтальмологические	
• Внезапное нарушение зрения вплоть до полной слепоты (передняя ишемическая невритопатия или тромбоз сонной артерии)	ГКА, АФС
Сепсис	Агрессивная цитотоксическая терапия или высокая активность САРЗ

Примечание: САРЗ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия; АНЦА-СВ – системный васкулит, связанный с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител; КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром; АТ – артериит Такаясу; ГКА – гигантоклеточный артериит; ЦНС – центральная нервная система; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Факторами риска летальности при САРЗ являются высокий счет тяжести заболеваний (относительный риск (ОР) – 1,3), сердечная недостаточность (ОР=2,5), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОР=6,1), пожилой возраст (ОР=1,0 в год), высокий индекс коморбидности Чарлсона (ОР=1,1), госпитализация в ОИТ по причинам, не связанным с сепсисом [32].

Клинические проблемы, которые могут возникнуть в процессе ведения пациентов с САРЗ, у которых развились критические состояния, требующие интенсивной терапии в условиях ОИТ, определяются несколькими обстоятельствами:

- трудности диагностики САРЗ у пациентов, у которых критические состояния могут быть «первым» проявлением этих заболеваний, потребовавшим госпитализации в ОИТ;
- трудности идентификации причин и механизмов обострений САРЗ, нередко характеризующихся нетипичным спектром клинических и патологических проявлений;
- необходимость дифференциальной диагностики осложнений иммуносупрессивной терапии (инфекции и др.) от обострений САРЗ, связанных с недостаточной эффективностью терапии;
- дифференциальная диагностика обострений САРЗ от декомпенсации коморбидных заболеваний.

Таблица 2. Спектр клинических проявлений, позволяющих заподозрить системные аутоиммунные ревматические заболевания

Клинический симптом	Частота в популяции	Заболевания	Дополнительное обследование
Конституциональные проявления		Усталость, депрессия, мышечная слабость, дисфагия, лихорадка неясного генеза	
Артрит, артралгии, утренняя скованность		РА (100%) СШ (16%) ССД (15–20%) СКВ (80%)	УЗИ, МРТ
Сухой синдром (ксеростомия, ксерофтальмия)	Ксеростомия (5–30%) Ксерофтальмия (0,02–40%)	СШ	Тест Ширмера
Увеличение околоушных желез			УЗИ, биопсия
Интерстициальные заболевания легких		ССД, РА, реже – другие САРЗ	КТ-ВР
Феномен Рейно	3–5%	ССД (90%) СЗСТ (90%) АСС (75%) СКВ (20%)	Капилляроскопия
Дигитальные язвы		ССД (50%)	
Плотный отек кистей		ССД (30%)	
Телеангиэктазии		ССД	
Папулы Готрона		ДМ (87%) АСС (50%)	
Рука «механика»		ДМ (40%) АСС (30–70%)	
Гелиотропная сыпь		ДМ (90%) АСС (14%)	
Кальциноз		ССД (25%) ДМ (20%)	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СШ – синдром Шегрена; ССД – системная склеродермия; СКВ – системная красная волчанка; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; АСС – антисинтетазный синдром; ДМ – дерматомиозит

Таблица 3. Клинического значения определения аутоантител при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Заболевания	Аутоантигены (локализация)	Аутоантитела	Связь с клиническим фенотипом
Ревматоидный артрит	ПТМ-белки	РФ Анти-ПТМ	+ (системные проявления)
Системная красная волчанка	Нуклеиновые кислоты, белки	Анти-ДНК Анти-Sm Другие	Волчаночный нефрит
Антифосфолипидный синдром	ФЛ, ФЛ-связывающие белки	аФЛ ВА анти-β2-ГПИ	Риск тромбозов
Системная склеродермия	Внутриклеточные ферменты	Анти-ТПЗ I Анти-РНК-полимераза I	Легочный фиброз
Аутоиммунные миопатии	Внутриклеточные ферменты	Анти-РНК-синтазы Анти-SRP Анти-MDA5	Легочный фиброз
Синдром Шегрена	Нуклеиновые кислоты, белки	Анти-Ro/SSA Анти-La/SSB	Не установлена
АНЦА-СВ	Внутриклеточные ферменты нейтрофилов	Анти-ПРЗ Анти-МПО	Не установлена

Примечание: ПТМ – посттрансляционные модифицированные белки; РФ – ревматоидный фактор; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; ФЛ – фосфолипиды; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ВА – волчаночный антикоагулянт; β2-ГПИ – β2 гликопротеин I; ТПЗ – топоизомераза; РНК – рибонуклеиновая кислота; SRP – signal recognition particle; MDA – melanoma differentiation-associated gene 5; ПРЗ – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; АНЦА-СВ – системный васкулит, связанный с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител

Спектр клинических проявлений и лабораторных нарушений, позволяющих подтвердить (или заподозрить) развитие САРЗ, суммирован в таблицах 2 и 3.

Следует подчеркнуть, что хотя для диагностики САРЗ разработаны классификационные критерии, они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для раннего выявления этих заболеваний [35].

Наиболее характерными лабораторными признаками САРЗ являются гиперпродукция аутоантител [36], результаты определения которых, наряду с характеристикой маркеров воспаления: С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), входят в число классификационных критериев САРЗ.

2. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся гиперпродукцией антинуклеарных антител (АНА) и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [37, 38]. В настоящее время наибольшее число исследований, касающихся лечения пациентов, госпитализированных в ОИТ, посвящено СКВ. Это заболевание является наиболее частой причиной госпитализации в стационар, причем 10–35% пациентов нуждаются в лечении в условиях ОИТ [17]. Частота летальных исходов у пациентов с СКВ, госпитализированных в ОИТ, варьирует от 50 до 80% [39–42]. По данным G. Zamir и соавт. [42], предиктором летальности у пациентов с СКВ является высокое значение индекса APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) >27 с чувствительностью 83,3% и специфичностью 84,2%. В другом исследовании установлено, что среднее значение индекса APACHE II (19±8) соответствовало частоте летальности 18,2%, а увеличение значений индексов SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) на каждый пункт ассоциировалось с нарастанием риска госпитализации в ОИТ на 8,9% и 31,2% соответственно [43]. По данным R. Larcher и соавт. [31], значение индекса SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) >60 ассоциировалось с увеличением риска летальности в 1,7 раза и удвоением потребности в гемодиализе, ИВЛ и годовой летальности, а низкий функциональный статус (шкала Кнаус С или D) – с увеличением летальности в 1,3 раза.

Причины госпитализации в ОИТ пациентов с СКВ включали септический шок (43,5%), кардиогенный шок (40,8%), острую дыхательную недостаточность (23,2–30,8%), острую почечную недостаточность (30,3%), поражение нервной системы (судороги, инсульт) (20,7%). По данным метаанализа (39 публикаций), наиболее частыми причинами госпитализации пациентов с CAP3 в ОИТ были инфекции (40%), поражение легких (17%), (13%); летальность варьировала от 20 до 82% [17].

Прогноз у пациентов с СКВ, госпитализированных в ОИТ, зависит от тяжести заболевания и характера осложнений. По данным исследования J. Guo и соавт. [40] (206 пациентов с СКВ, госпитализированных в ОИТ), летальность составила 53,4% и была связана с развитием легочной недостаточности, интракраниальных геморрагий и септического шока. По данным другого исследования, частота летальных исходов (24%) была связана с инфекцией, легочными осложнениями и почечной недостаточностью [44].

2.1. Инфекции

В целом частота инфекционных осложнений при СКВ колеблется от 37 до 48% [32, 44, 45]; развитие сепсиса увеличивает частоту летальных исходов на 13% [46]. Примечательно, что у пациентов с СКВ отмечается нарастание риска инфекционных осложнений, связанных не только с иммуносупрессивной терапией, но и с патологией микробиома и развитием синдрома повышенной проницаемости кишечника [47]. Наиболее часто инфекции локализуются в легких, реже – в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и мочеполовой системе и включают бактериальную (40%), реже – грибковую

(27,3%) инфекции [48]. Преобладают инфекции, вызванные грам-негативными бактериями (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* и *Escherichia coli*), а среди грам-положительных патогенов – *Staphylococcus aureus*, реже – *Mycobacterium tuberculosis*. Среди вирусных инфекций наиболее часто (10,9%) встречается *Herpes zoster*.

Для дифференциальной диагностики инфекции от обострения СКВ используют определение сыровоточных биомаркеров [45, 49–52]. Для диагностики инфекции увеличение концентрации СРБ обладает чувствительностью 55% и специфичностью 84% [53], прокальцитонина – 77% и 79% соответственно [54]; для прогнозирования летальности от сепсиса чувствительность и специфичность для соотношения прокальцитонина и альбумина (>0,185) – 79,2% и 81,8% соответственно [55]. По данным R.A. Abdel-Magied и соавт. [56], при СКВ развитие инфекционных осложнений статистически значимо коррелировало с увеличением концентрации прокальцитонина, уровнем скорости оседания эритроцитов, СРБ, соотношением нейтрофилов/лимфоцитов. При этом связи с активностью СКВ (индекс SLEDAI-2K) не отмечено. Лучшим предиктором инфекции при СКВ был прокальцитонин (OP=224,37), увеличение концентрации которого более 0,9 нг/мл ассоциировалось с чувствительностью 84,62% и специфичностью 85,71% в отношении развития инфекции. При СКВ (а также при АНЦА-СВ) с высокой активностью и сопутствующей инфекцией увеличение экспрессии CD54 (intracellular adhesion molecule 1) [52] на нейтрофилах и сыровоточного TREM-1 (triggering receptor expressed on monocytes) обладало чувствительностью 85% и специфичностью 84% в отношении диагностики инфекции [57]. Выявлена связь между значениями клинических индексов SLESIS (Systemic Lupus Erythematosus Severe Infection Sore) ≥4/24 и риском инфекции с чувствительностью 86% и специфичностью 60% [58]. Обсуждается несколько факторов риска развития инфекции, включая раннее начало СКВ, увеличение скорости оседания эритроцитов, тромбоцитопению, снижение С3 компонента комплемента, высокое значение индекса SLEDAI-2K, ассоциировавшихся с увеличением риска инфекций на 60–80% [48].

Однако при интерпретации результатов связи между клиническими и лабораторными биомаркерами и риском инфекций следует иметь в виду, что обострения СКВ, ассоциирующиеся с инфекциями, клинически не отличимы от обострений, связанных с неинфекционными факторами, что затрудняет верификацию причин обострения [59], а следовательно выбор адекватной терапии.

2.2. Легочные и сердечно-сосудистые осложнения

Поражение легких при СКВ связано с общей тяжестью заболевания и ассоциируется с увеличением летальности (на 36%) [60]. У пациентов с СКВ (и другими CAP3) дыхательная недостаточность является одной из наиболее частых причин госпитализации пациентов в ОИТ [33, 61]. К числу наиболее тяжелых легочных проявлений СКВ, приводящих к легочной недостаточности, относится диффузное альвеолярное кровоизлияние (ДАК) [62], развитие которого связано с экстравазацией крови в альвеолярное пространство и клинически проявляется одышкой, кашлем, затруднением дыхания, формированием диффузных альвеолярных инфильтратов в легких, реже – кровохарканьем и анемией [63]. Для подтверждения диагноза

ДАК целесообразно проведение бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярного лаважа, позволяющее исключить наличие инфекции. Наряду с СКВ, ДАК наиболее часто наблюдаются при АНЦА-СВ, синдроме Гудпасчера, реже – при ИВМ [63, 64]. При СКВ развитие ДАК, как правило, приводит к необходимости госпитализации пациентов в ОИТ, характеризуется высокой летальностью (70–90%) [62–66] и ассоциируются с развитием инфекций (73%) [67]. В целом, у пациентов с САРЗ развитие ДАК является причиной госпитализации в ОИТ (12% случаев) и нередко диктует необходимость проведения ИВЛ, потребность в которой ассоциируется с 6-кратным увеличением летальности [62, 64]. Факторами риска неблагоприятного прогноза при развитии ДАК являются пожилой возраст и развитие интеркуррентных инфекций [66, 67].

Прогрессирование СКВ (и других САРЗ) ассоциируется с высоким риском атеросклеротического поражения сосудов и чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин [68]. У пациентов с СКВ отмечено 2-кратное увеличение риска инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), цереброваскулярных катастроф и кардиоваскулярной летальности [69–71]. Поражение сердечно-сосудистой системы при СКВ является частой причиной летальности (27,6%) [72] и ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациентов, госпитализированных в ОИТ [31]. Развитие серозита и поражение клапанов сердца увеличивает риск госпитализации в ОИТ в 4 раза [73].

2.3. Волчаночный нефрит

«Рефрактерный» волчаночный нефрит (РВН) включает гетерогенную популяцию пациентов с различными гистологическими классами поражения почек, скоростью прогрессирования и внепочечными проявлениями [74]. При СКВ частота РВН колеблется от 25 до 45% [74, 75]. РВН относится к числу наиболее частых причин госпитализации пациентов в ОИТ [41, 42, 76, 77] в связи с развитием терминальной почечной недостаточности [75–77].

2.4. Тромботическая микроангиопатия

Неконтролируемые гиперкоагуляция и воспаление (тромбовоспаление), представляющие собой независимые, но тесно связанные и амплифицирующие друг друга патологические процессы, являются универсальным компонентом патогенеза САРЗ, определяющим развитие потенциально смертельных повреждений внутренних органов [78, 79]. Одним из ярких прототипов «тромбовоспалительных» патологических состояний является тромботическая микроангиопатия (ТМА) – гетерогенная группа тяжелых, потенциально смертельных болезней, характеризующихся повреждением сосудистого эндотелия и развитием микро- и макросудистого тромбоза [80, 81]. К ведущим клиническим проявлениям ТМА относятся микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, системное поражение внутренних органов, в первую очередь почек с развитием острой почечной недостаточности и центральной нервной системы (ЦНС). Выделяют 2 основных типа ТМА: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром. Существование тесной связи между факторами внешней среды, генетическими дефектами белков, регулирующих свертывание крови и активацию комплемента, воспалением и аутоиммунитетом в качестве патогенетических механизмов иммуно-

тромбоза привлекает особое внимание к изучению ТМА при САРЗ, в первую очередь при СКВ, АФС и склеродермическом почечном кризе [82–84].

ТМА при СКВ рассматривается как редкий (1%) патогенетически гетерогенный синдром, связанный как с классическими механизмами, характерными для ТМА (дефицит ADAMTS3 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 3), патология системы комплемента), так и с аутоиммунными нарушениями (синтез АНА и аФЛ, ассоциирующихся с развитием АФС) [80, 81, 83–87]. При ВН при биопсии почек ТМА обнаруживается у 8–24,3% пациентов и ассоциируется с неблагоприятным почечным прогнозом [87]. ТМА следует заподозрить у пациентов с СКВ с острым поражением почек или злокачественной артериальной гипертензией вне зависимости от наличия ВН; для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии почек. Спектр клинических проявлений ТМА при СКВ включает острое поражение кожи (71%), артрит (53%), плеврит (19%), перикардит (37%), поражение почек (57%), проявляющееся в большинстве случаев гломерулонефритом IV класса, и аутоиммунную цитопению (32%) [83, 88]. У пациентов с СКВ (и другими САРЗ), осложнившейся ТМА, отмечено увеличение летальности и потребности в почечной заместительной терапии [89].

2.5. Гематологические нарушения

Тяжелые гематологические нарушения (тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия) встречаются у 18,5% пациентов с СКВ, госпитализированных в ОИТ [42]. По данным метаанализа (2158 пациентов с СКВ), развитие тромбоцитопении является маркером неблагоприятного прогноза, приводя к увеличению летальности в 4,5 раза [90].

3. Катастрофический антифосфолипидный синдром

АФС – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерскую патологию и связанный с синтезом аФЛ, к которым относятся антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт и антитела к β 2-гликопротеину I. АФС подразделяется на «вторичный», ассоциирующийся с СКВ (АФС-СКВ), «первичный», не связанный с каким-либо ведущим заболеванием, и «катастрофический» АФС (КАФС) [91–94]. КАФС относится к числу редких (1%) «критических» патологических состояний, характеризуется внутрисудистым микротромбозом мелких сосудов почек, легких, мозга, сердца и кожи и наиболее часто наблюдается при первичном АФС [95–97]. Развитие КАФС ассоциируется с высокой летальностью (37% у пациентов с первичным АФС и 47% – у пациентов с АФС-СКВ) [98] и при АФС-СКВ связано, как правило, с обострением СКВ.

4. Легочная недостаточность

Поражение легких – частое системное проявление САРЗ, при котором в патологический процесс могут вовлекаться все компоненты респираторной системы [99]. Острая дыхательная недостаточность – одна из наиболее частых причин госпитализации пациентов в ОИТ; она связана с развитием ДАК, интерстициального легочного

фиброза, плеврита, реже — остро респираторного дистресс-синдрома, легочного тромбоза, синдрома уменьшения объема легких (shrinking lung syndrome), волчаночного пневмонита, поражения дыхательной мускулатуры, трахеобронхиального коллапса, субглоточной обструкции [33]. Частота летальных исходов у пациентов с САРЗ, осложнившимся легочной недостаточностью, колеблется от 30 до 60% [33]. К числу наиболее тяжелых потенциальных летальных форм легочной патологии (>50%) относится острый респираторный дистресс-синдром, который проявляется острым поражением легких и рефрактерной гипоксемией, несмотря на дополнительную кислородную терапию и ИВЛ [100].

4.1 Легочно-почечный синдром

Тяжелым осложнением САРЗ является легочно-почечный синдром, характеризующийся развитием ДАК и некротизирующего гломерулонефрита, который наиболее часто встречается при АНЦА-СВ и синдроме Гудпасчера (связан с антителами к базальной мембране клубочков почки) [101, 102]. Почти у половины пациентов с легочно-почечным синдромом развивается острая дыхательная недостаточность, требующая перевода пациентов на ИВЛ.

4.2 Интерстициальные заболевания легких

Среди причин легочной недостаточности при САРЗ важное место занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), нередко приводящие к развитию ПЛФ [103–108]. Клинические фенотипы ИЗЛ при САРЗ (САРЗ-ИЗЛ) варьируют от «бессимптомных» до «быстро прогрессирующих», в разной степени связанных с факторами риска поражения легких. У пациентов с САРЗ выявляются практически все гистологические «паттерны» интерстициальной пневмонии (ИП). В целом частота САРЗ-ИЗЛ колеблется от 41 до 56% при ССД, ИВМ и смешанном заболевании соединительной ткани, от 11 до 17% при РА и СШ и 6% — при СКВ [109, 110]. Быстро прогрессирующая форма ИЗЛ характеризуется высокой летальностью, чаще встречается у пациентов с ССД и ИВМ, связанными с обнаружением антител к аминоксилсинтетазам транспортной РНК и антител к MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) [104, 105]. Прогноз у пациентов с САРЗ-ИЗЛ, поступивших в ОИТ, хуже, чем у пациентов без ИЗЛ [111–113].

У небольшого числа (около 10%) пациентов с ИЗЛ возникает острое ухудшение симптомов, которое проявляется нарастанием одышки в течение 1 месяца, ухудшением нарушений газообмена (нарастание гипоксемии), свежими альвеолярными инфильтратами, выявляемыми при рентгенологическом исследовании легких, при отсутствии других причин ухудшения (пневмоторакс, плевральный выпот, тромбоэмболия легочных сосудов, сердечная недостаточность, объемная перегрузка). Острое ухудшение симптомов чаще развивается у пациентов с РА и ССД, чем у пациентов с другими САРЗ, и характеризуется неблагоприятным прогнозом (выживаемость в течение 90 дней составляет 48%). Причины развития обострений не ясны, методы лечения с доказанной эффективностью не разработаны [111].

5. Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) — патологический процесс, в основе которого лежит поражение сосудов ми-

кроциркуляторного русла легких, приводящее к их ремоделированию, повышению легочного сосудистого сопротивления и, как следствие, к правожелудочковой недостаточности и смерти. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — группа различных по этиологии состояний, диагностическим признаком которых является повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в отсутствие поражения левых отделов сердца, ИФЛ и легочных тромбоэмболий [112]. При САРЗ ЛГ диагностируется у 15–25% пациентов [113].

Частота развития ЛГ при ССД составляет 10–15% и относится к числу ведущих причин летальности; 5-летняя выживаемость пациентов составляет около 25%. Развитие ЛГ чаще (или со сходной частотой) наблюдается при лимитированной, чем при диффузной форме ССД, и ассоциируется с обнаружением антител к центромере (характерны для лимитированной формы ССД), антител к U3-РНП (рибонуклеопротеин) и антител к Ro52 (SSA). К факторам риска ЛГ при ССД относятся развитие желудочно-кишечного рефлюкса, кальциноза, ИЗЛ, тяжелой васкулопатии (телеангиэктазии, дигитальные язвы, феномен Рейно). Редко (7%) развитие ЛГ при ССД связано с легочной веноокклюзивной болезнью. Пациенты с ССД-ЛАГ имеют более неблагоприятный прогноз, чем пациенты с идиопатической ЛАГ. Отмечается перекрест между пациентами с ССД-ИЗЛ и ССД-ЛГ, которые имеют более низкую выживаемость и качество жизни, чем пациенты с ССД без ЛГ и ССД-ЛАГ.

ЛГ развивается у 1–10% пациентов с СКВ. Отмечена связь между обнаружением аФЛ, антител к Ro52 (SSA), антител к U1-РНП и развитием ЛАГ. Обнаружение аФЛ является фактором риска летальности при СКВ-ЛАГ. По сравнению с пациентами с ССД-ЛАГ пациенты с СКВ-ЛАГ имеют более благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость — 68–85%). Факторами риска летальности при СКВ-ЛГ являются плеврит, перикардит, цереброваскулярная патология. При СШ частота ЛГ колеблется от 1 до 10% и ассоциируется с молодым возрастом пациентов, тяжелым «сухим» синдромом, обнаружением антител к La (SSB) и антител к U1-РНП.

Поздняя диагностика ЛАГ усугубляется развитием тяжелой ХСН, затрудняющей назначение таблетированных препаратов, диктует необходимость катетеризации центральных сосудов, постоянного мониторинга гемодинамики, инотропной поддержки и непрерывной инфузии протаноидов как основного патогенетического метода воздействия на это прогностически неблагоприятное проявление данной патологии.

6. Поражение центральной нервной системы

Васкулит с поражением ЦНС включает широкий спектр заболеваний, связанных с воспалением сосудов мозга, позвоночного столба, менингитом, и подразделяется на первичный васкулит ЦНС и вторичный васкулит, связанный с САРЗ [114, 115]. Клинические симптомы васкулита ЦНС включают головные боли, когнитивные нарушения, транзиторные ишемические атаки, инсульт, реже — атаксию, судороги, внутримозговые геморрагии, миелопатию, психозы. Развитие тяжелых проявлений поражения ЦНС (нарушение мозгового кровообращения, миелопатия, психозы) может быть основанием для перевода пациентов в ОИТ.

7. Синдром активации макрофагов

Синдром активации макрофагов (САМ) рассматривается как форма вторичного гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза, относится к числу наиболее тяжелых осложнений САРЗ, а также заболеваний с аутовоспалительными механизмами патогенеза, в первую очередь болезни Стилла [116]. САМ при СКВ составляет половину всех случаев этой патологии у пациентов с САРЗ [117]. Летальность у пациентов с СКВ-САМ составляет около 11% [118–120]. Примечательно, что у половины пациентов клинические проявления САМ могут развиваться до постановки диагноза СКВ [124] и быть первым проявлением заболевания [119, 120]. У пациентов с СКВ-САМ активность СКВ (индекс SLEDAI-2K) выше, чем у пациентов СКВ без САМ [119–123]. Поскольку у пациентов с СКВ-САМ достоверные инфекции имели место примерно в трети случаев, полагают, что ведущим «триггерным» фактором САМ были иммуновоспалительные нарушения, определяющие активность СКВ [117]. К факторам риска неблагоприятного прогноза при СКВ-САМ относятся пожилой возраст и тромбоцитопения [117].

8. Склеродермический криз

ССД – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (сосуды, легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, аутоиммунное воспаление и генерализованный фиброз [124].

У пациентов с диффузной формой ССД отмечается увеличение риска жизнеугрожающих осложнений, включая склеродермический почечный криз (СПК) (5–10%) и быстро прогрессирующее ИЗЛ [125]. СПК проявляется злокачественной гипертензией, острым поражением почек (обычно сопровождается олигурией), левожелудочковой недостаточностью, энцефалопатией и провоцируется приемом глюкокортикоидов (ГК) и нефротоксических препаратов, а также гипертонией [126, 127]. Почти у половины пациентов развивается ТМА. Смертность от СПК превышает 40%, и четверть пациентов остается на гемодиализе в течение первого года. Очень редко СПК может быть первым проявлением ССД (*scleroderma renal crisis sans scleroderma*). К факторам риска СПК относят быстро прогрессирующее диффузное поражение кожи, обнаружение антител к РНК-полимеразе I, терапию ГК (>15 мг/день), развитие симптома «крепитации сухожилий», анемии, перикардита и сердечной недостаточности.

Описано развитие склеродермического сердечно-го криза, проявляющегося быстрым прогрессированием сердечной недостаточности и нарушениями ритма сердца, который ассоциируется с определенным фенотипом ССД (диффузное поражение кожи, тяжелый феномен Рейно, дигитальные язвы и ЛАГ) [127, 128].

9. Васкулиты крупных сосудов

Васкулиты крупных сосудов, к которым относятся ГКА и АТ, являются гранулематозными васкулитами с преимущественным поражением крупных сосудов (аорта и ее основные ветви), имеют сходные клинические и рентгенологические проявления [129]. ГКА – частая форма СВ, обычно развивается у лиц пожилого возраста и проявляется

краниальными (нарушение зрения, слепота) и ишемическими сосудистыми нарушениями. Одним из наиболее тяжелых последствий ГКА является потеря зрения, связанная с развитием артериальной передней ишемической оптической нейропатии. [130]. Кроме того, у пациентов с ГКА отмечено развитие аневризмы и/или диссекции грудного отдела аорты. АТ-прогрессирующее воспаление аорты и/или магистральных артерий, приводящее к стенозированию артерий и ишемии соответствующих органов, как правило, развивается у пациентов моложе 50 лет. При АТ может развиваться широкий спектр тяжелых ишемических нарушений, включая злокачественную артериальную гипертензию, связанную со стенозом почечных артерий, стенокардию, развитие аневризмы и/или диссекции грудного отдела аорты.

Перечисленные сосудистые проявления ГКА и АТ могут являться основанием для госпитализации пациентов в ОИТ.

10. COVID-19

В период пандемии COVID-19 у пациентов с СКВ и другими САРЗ наблюдалось увеличение потребности в лечении в условиях ОИТ, связанное с развитием дыхательной недостаточности, инсульта, венозных тромбозов и сепсиса [25, 26, 131, 132]. Отмечено 2-кратное увеличение риска летальных исходов, потребности в ИВЛ и госпитализации и в целом ухудшение прогноза по сравнению с общей популяцией пациентов, перенесших COVID-19 [25, 132]. По данным другого исследования, летальность у пациентов с САРЗ, заболевших COVID-19, хотя и не отличалась от популяционной, но приводила к увеличению риска госпитализаций, в том числе в ОИТ, потребности в ИВЛ, развитию инсульта, венозного тромбоза и сепсиса [26].

11. Фармакотерапия пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями

Данные, касающиеся тактики ведения пациентов с САРЗ с критическими состояниями в условиях ОИТ, крайне ограничены [16] и в основном базируются на опыте ведения небольших групп пациентов и описании клинических случаев.

Общая характеристика препаратов, применяемых для лечения «трудно поддающихся лечению пациентов» с САРЗ [133–156], у которых могут быть потенциальные показания для перевода в ОИТ, суммированы в таблице 4.

Поскольку большинству случаев в ОИТ поступают пациенты, наблюдавшиеся в ревматологических стационарах и, как правило, получающие активную противовоспалительную терапию, представляется целесообразным более подробно обсудить возможности использования вспомогательных методов, включая внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) и терапевтический аферез (ТА). Следует подчеркнуть, что ограниченность доказательств эффективности ВИГ и ТА на основе плацебо-контролируемых исследований препятствует их включению в клинические рекомендации и стандарты лечения большинства САРЗ.

11.1. Внутривенный иммуноглобулин

В спектре препаратов, применяющихся для лечения пациентов САРЗ с критическим течением, определенное место занимает ВИГ, другим основным показанием для назначения которого является заместительная терапия при первичных (*inborn errors of immunity*) и вторичных

Таблица 4. Фармакотерапия системных аутоиммунных ревматических заболеваний

Препараты	Основные показания	Эффективность при критическом течении заболевания	Нежелательные реакции
Глюкокортикоиды	СКВ, АНЦА-СВ, ИВМ, КАФС, САРЗ-ИЗЛ, ГКА Дозы: ПТ-МТ – 250–1000 мг (в/в) в течение 2–3 дней, затем 0,5–1 мг/кг в день	+	ГК-ПТ: аритмия, АГ, психоз, риск инфекций
Циклофосфамид	СКВ, АНЦА-СВ, САРЗ-ИЗЛ Дозы: Euro lupus – 500 мг/2 нед. в течение 3 мес.	+	Геморрагический цистит, аплазия костного мозга, инфекции
Ритуксимаб	СКВ, АНЦА-СВ, ССД, СШ, ИВМ	+	Гиперчувствительность Гипогаммглобулинемия Инфекции
Ингибиторы ИЛ-6	САМ, ГКА, ССД	+	Гиперчувствительность Инфекции Перфорация кишечника
Ингибиторы ИЛ-1	САМ Сердечная тампонада, связанная с перикардитом	+	Гиперчувствительность Инфекции
Ингибиторы комплемента (С5а): экулизумаб и др.	Тромботическая микроангиопатия, СКВ, КАФС	+	Инфекции
Внутривенный иммуноглобулин	САРЗ	+	Редко – ОПН, асептический менингит
Терапевтический аферез	СКВ, АНЦА-СВ, КАФС, криоглобулинемический васкулит	+	Инфекционные осложнения Кровотечения Гиперкальцемия
Вспомогательная терапия			
<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы АПФ • Блокаторы кальциевых каналов • Антагонисты рецепторов ЭТА • Простациклин 	Склеродермический почечный кризис	+	
Прямые антикоагулянты (гепарин)	АФС	+/-	
Антагонисты ЭТ-рецепторов:			
<ul style="list-style-type: none"> • Селективные антагонисты ЭТА1-рецепторов (амбризентан) • Двойные антагонисты ЭТА/ЭТВ-рецепторов (бозентан, мацитентан) • Ингибиторы NO: • Ингибиторы ФДЭ-5i (силденафил, тадалафил) • Стимуляторы ГЦ (ригоцигуат) • Аналоги ПЦ (эпопростенол, трепростинил, илопрост) • Агонисты рецептора ПЦ (селексипаг) 	ЛАГ	+	Инструкции к препаратам

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АНЦА-СВ – системный васкулит, связанный с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия; КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ГКА – гигантоклеточный артериит; ПТ-МТ – пульс-терапия метилпреднизолоном; АГ – артериальная гипертензия; ССД – системная склеродермия; СШ – синдром Шегрена; ИЛ – интерлейкин; САМ – синдром активации макрофагов; ОПН – острая почечная недостаточность; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЭТА – эндотелин типа А; АФС – антифосфолипидный синдром; ЭТ – эндотелин; ЭТВ – эндотелин типа В; NO – оксид азота; ФДЭ – фосфодиэстераза; ГЦ – гуанилатциклаза; ПЦ – простациклин

иммунодефицитах [147, 156]. По данным многочисленных неконтролируемых клинических исследований, применение ВИГ в высоких дозах по «незарегистрированным показаниям» (off-label), нередко – в качестве терапии «спасения» (rescue) весьма эффективно у пациентов с САРЗ в отношении определенного спектра клинических проявлений, рефрактерных к стандартной терапии.

У пациентов СКВ привлекают внимание эффективность ВИГ при тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии [157] и тенденции к стабилизации поражения почек у пациентов с ВН [158]. Отмечена определенная эффективность ВИГ у пациентов с АНЦА-СВ с рецидивирующим течением заболевания [159, 160]. Особенно перспективно применение ВИГ у пациентов с ИВМ,

при которой этот препарат рекомендуется в качестве «первой линии» терапии [161], однако влияет ли ВИГ на развитие и прогрессирование ИЗЛ, не известно. Имеются данные о способности ВИГ стабилизировать функцию легких и кардиореспираторные проявления при ССД [162]. Отдельные клинические наблюдения свидетельствуют об определенной эффективности комбинированной терапии ВИГ и анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом в отношении нейropsychических проявлений СКВ [163, 164] и тяжелой рефрактерной нейропатии при синдроме Шегрена [165] и АНЦА-СВ [166]. Универсальным показанием для применения ВИГ при САРЗ в качестве заместительной терапии является развитие гипогаммаглобулинемии, приводящей к риску развития инфекционных

осложнений, что особенно характерно для пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию [167].

11.2. Терапевтический аферез

Напомним, что терапевтический аферез (ТА) представляет собой метод лечения, направленный на удаление из крови патологических субстанций, включая клетки, продукты их разрушения, в частности NETs (neutrophil extracellular traps), патогенные антитела, иммунные комплексы (включая криоглобулины), «провоспалительные» медиаторы. Наиболее широко применяемыми методами ТА являются плазмаобмен, каскадный плазмаферез и иммуносорбция с использованием белка А [148–150, 168, 169]. ТА рекомендуется использовать в комбинации с агрессивной иммуносупрессивной терапией при широком круге САРЗ, включая СКВ, КАФС, синдром Гудпасчера, криоглобулинемии, реже – АНЦА-СВ [150, 170].

12. Перспективы

Значительно прогресс фармакотерапии САРЗ связан с применением CAR-T-клеточной терапии, разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей [27–29]. При САРЗ применение CAR-T-клеточной терапии, механизм действия которой связан с деплецией аутоиммунных В-клеток, определяется фундаментальной ролью неконтролируемой активации В-клеточного иммунитета в иммунопатогенезе этих заболеваний [27, 171].

Напомним, что основным компонентом CAR-T-клеток является генно-инженерный Т-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень (обычно CD19, экспрессирующийся на В-клетках). По сравнению с моноклональными антителами к В-клеткам, CAR-T-клетки вызывают более

выраженную деплецию В-клеток не только в периферической крови, но и в тканях и лимфатических узлах. Полагают, что «глубокая» деплеция В-клеток, достигающаяся при применении CAR-T-клеточной терапии, вызывает «перезагрузку» иммунной системы (immune reset), индуцирующую длительную безлекарственную ремиссию, а возможно, даже выздоровление пациентов [172, 173]. Совсем недавно получены впечатляющие данные, свидетельствующие о высокой эффективности CAR-T-клеточной терапии в отношении достижения ремиссии при наиболее тяжелых быстро прогрессирующих формах САРЗ, включая СКВ с ВН, ССД-ИЗЛ, ИВМ-ИЗЛ, рефрактерных к стандартной противовоспалительной терапии, включая применение широкого спектра инновационных препаратов [27].

В настоящее время CAR-T-клеточная терапия при САРЗ находится в начальной стадии клинических и фундаментальных исследований и проводится в специализированных центрах специалистами-гематологами и ревматологами, имеющими опыт ее применения в онкогематологии в лечении пациентов с наиболее тяжелыми формами САРЗ, соответственно. Сложность процедуры CAR-T-клеточной терапии, включающей использование ТА и лимфодеплеции и риск развития широкого спектра потенциально тяжелых нежелательных реакций (табл. 5) диктуют необходимость ее проведения в условиях ОИТ.

При этом особого внимания и персонализированного подхода требуют пациенты с коморбидной патологией (кардиоваскулярной, легочной и др.), характерной для САРЗ [177]. К счастью, частота и тяжесть нежелательных реакций на фоне CAR-T-клеточной терапии у пациентов с САРЗ ниже, чем у пациентов с гематологическими опухолями.

Очевидным барьером для внедрения этого метода лечения в клиническую практику является очень высокая стоимость

Таблица 5. Тяжелые нежелательные реакции, связанные с проведением CAR-T-клеточной терапии [174–176]

Нежелательные реакции	Симптомы	Потенциальный перекрест с обострением САРЗ и инфекцией	Лечение
Реакции гиперчувствительности	Сыпь, крапивница, лихорадка, одышка, шипотензия, ЖКТ-симптомы, кардиореспираторная недостаточность	Лихорадка: обострение СКВ, инфекция Сыпь: обострение СКВ и ИВМ Одышка: обострение ИЗЛ, пневмония ЖКТ-симптомы: обострение поражения ЖКТ при ССД Кардиореспираторная недостаточность: миокардит, сепсис, обострение ЛГ	Стандартное
Синдром высвобождения цитокинов	Лихорадка, недомогание, усталость, миалгия, ЖКТ-симптомы, тахикардия, сыпь, отек легких, гипотензия, мультиорганная недостаточность	Лихорадка: обострение СКВ, инфекция Недомогание, усталость: все САРЗ Миалгия: миопатии Сыпь: обострение СКВ и ИВМ Отек легких: миокардит Гипотензия: обострение ЛГ, сепсис	Первая линия ГК и/или ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб) Вторая линия Анакинра Третья линия ВИГ, руксолитиниб, циклофосфамид
Реактивный вторичный ГЛГ	Лихорадка, гепатомегалия, отек легких, увеличение ферритина, билирубина, трансаминаз, креатинина	Лихорадка: обострение СКВ, инфекция Отек легких: миокардит Увеличение ферритина: обострение болезни Стилла Увеличение креатинина: обострение нефрита, СПК	ВИГ Антибактериальная и противовирусная профилактика
В-клеточная аплазия	Гипогаммаглобулинемия, цитопения, инфекции	Панцитопения: обострение СКВ, инфекции	ВИГ Антибактериальная и противовирусная профилактика
Нейротоксический синдром, связанный с иммунными эффекторными клетками	Тремор, дисфагия, апраксия, судороги	Поражение ЦНС при СКВ и других САРЗ, лечение ГК	ГК

Примечание: САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СКВ – системная красная волчанка; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ССД – системная склеродермия; ЛГ – легочная гипертензия; ГК – глюкокортикоиды; ИЛ – интерлейкин; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; СПК – склеродермический почечный криз; ЦНС – центральная нервная система

процедуры CAR-T-клеточной терапии (от 350 000 до 500 000 \$). Однако при анализе фармакоэкономических аспектов применения CAR-T-клеток у пациентов с САРЗ необходимо принимать во внимание высокую стоимость длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии и развитие коморбидной патологии, также требующей специального лечения и мониторинга. Имеется потенциал для снижения стоимости лечения, основанный на технологиях, связанных с применением аллогенных CAR-T-клеток (так называемые «универсальные CAR-T-клетки») [178, 179] и *in vivo* CAR-T-клеточной терапии, при которой пациенту вводятся специальные векторы (МРНК и др.), обеспечивающие экспрессию CAR-генов в Т-клетках [180, 181].

Можно полагать, что по мере накопления клинического опыта, совершенствования подходов и снижения стоимости к CAR-T-клеточной терапии (и, вероятно, других методов клеточной терапии), возможно более широкое ее внедрение в клиническую практику, которая станет важным сегментом оказания высокотехнологичной помощи в рамках специализированных ОИТ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях
Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Насонов Е.Л., Мутovina З.Ю., Загребнева А.И., Николаева Е.В., Ананьева Л.П., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Клименко А.А., Волков А.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Насонов Е.Л.

Критический обзор и редактирование: Мутovina З.Ю., Загребнева А.И., Николаева Е.В., Ананьева Л.П., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Клименко А.А., Волков А.В.

Общее руководство: Насонов Е.Л., Лысенко М.А.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, Burmester GR, Hassett AL, Matteson EL, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):829-832. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212565
- Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. doi: 10.1111/joim.12395
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: An urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023;80:102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266
- Abend AH, He I, Bahroos N, Christianakis S, Crew AB, Wise LM, et al. Estimation of prevalence of autoimmune diseases in the United States using electronic health record data. *J Clin Invest*. 2024;135(4):e178722. doi: 10.1172/JCI178722
- Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023;401(10391):1878-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9
- Li M, Wu C, Yin P, Qian J, Zhao J, Wang Q, et al. Mortality-related health metrics in systemic autoimmune diseases: An epidemiological analysis of a nationwide register-based cohort. *Sci Bull (Beijing)*. 2025;70(4):492-495. doi: 10.1016/j.scib.2024.12.021
- Насонов Е.Л. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):401-411. [Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2025;97(5):401-411 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2025.05.203213
- Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol*. 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
- Schmid AS, Neri D. Advances in antibody engineering for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):197-207. doi: 10.1038/s41584-019-0188-8
- Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, Ghoreschi K, Gadina M, Heinz LX, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: New evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(2):139-160. doi: 10.1136/ard-2023-223850
- Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131-148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131-148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
- Quintero OL, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Anaya JM. Autoimmune diseases in the intensive care unit. An update. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):380-395. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.002
- Dumas G, Arabi YM, Bartz R, Ranzani O, Scheibe F, Darmon M, et al. Diagnosis and management of autoimmune diseases in the ICU. *Intensive Care Med*. 2024;50(1):17-35. doi: 10.1007/s00134-023-07266-7
- Ramírez-Lara E, Mendoza-Pinto C, Munguía-Realpozo P, Saavedra-Salinas MÁ, Etchegaray-Morales I, Ayón-Aguilar J, et al. Systemic lupus erythematosus in critical care: A systematic review of ICU outcomes and management. *Autoimmun Rev*. 2025;24(12):103911. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103911

17. Auyezkhankyzy D, Izenkova A, Kocyigit BF. Emergencies in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2024;44(9):1637-1646. doi: 10.1007/s00296-024-05660-y
18. Nagy G, Gunkl-Tóth L, Dorgó AM, McInnes IB. The concept of difficult-to-treat disease in rheumatology: Where next? *Lancet Rheumatol.* 2025;7(4):e274-e289. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00340-0
19. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Fenoglio R. Refractory systemic lupus erythematosus: Identification and pharmacological management. *Drugs.* 2023;83(2):117-134. doi: 10.1007/s40265-022-01824-x
20. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Lau CS, Hamijoyo L, Cho J, Lateef A, et al. Prevalence and outcomes of a pilot definition of severe refractory systemic lupus erythematosus: Observations from a multinational Asia-Pacific cohort. *Arthritis Res Ther.* 2025;27(1):155. doi: 10.1186/s13075-025-03622-8
21. Parodis I, Wincup C, Touma Z, Andersen J, Strand V, Sjöwall C. Holistic approaches in systemic lupus erythematosus: Do physicians avoid addressing difficult-to-treat but highly relevant symptoms? *RMD Open.* 2025;11(1):e005400. doi: 10.1136/rmdopen-2024-005400
22. Szűcs G, Szekeanez Z, Szamosi S. Can we define difficult-to-treat systemic sclerosis? *Expert Rev Clin Immunol.* 2024;20(9):1065-1081. doi: 10.1080/1744666X.2024.2352450
23. Bertoglio IM, Valim JML, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E, et al. Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: Nationwide cross-sectional population study of 252 119 patients. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(11):804-811. doi: 10.1002/acr2.11329
24. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
25. Patel NJ, Srivatsan S, Kowalski EN, King A, Wang X, Vanni KM, et al. Patients with systemic autoimmune rheumatic diseases remain at risk for hospitalisation for COVID-19 infection in the Omicron era (2022–2024): A retrospective cohort study. *RMD Open.* 2025;11(1):e005114. doi: 10.1136/rmdopen-2024-005114
26. Anzalone AJ, Jackson LE, Singh N, Danila MI, Reisher E, Patel RC, et al.; National COVID Cohort Collaborative Consortium. Long-term mortality following SARS-CoV-2 infection in rural versus urban dwellers with autoimmune or inflammatory rheumatic disease: A retrospective cohort analysis from the National COVID Cohort Collaborative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2025;77(1):143-155. doi: 10.1002/acr.25421
27. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний – от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rummyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases – from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
28. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
29. Schett G, Müller F, Taubmann J, Mackensen A, Wang W, Furie RA, et al. Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(9):531-544. doi: 10.1038/s41584-024-01139-z
30. Dumas G, Géri G, Montlahuc C, Chemam S, Dangers L, Pichereau C, et al. Outcomes in critically ill patients with systemic rheumatic disease: A multicenter study. *Chest.* 2015;148(4):927-935. doi: 10.1378/chest.14-3098
31. Larcher R, Pineton de Chambrun M, Garnier F, Rubenstein E, Carr J, Charbit J, et al. One-year outcome of critically ill patients with systemic rheumatic disease: A multicenter cohort study. *Chest.* 2020;158(3):1017-1026. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.050
32. Chabert P, Danjou W, Mezidi M, Berthiller J, Bestion A, Fred AA, et al. Short- and long-term prognosis of acute critically ill patients with systemic rheumatic diseases: A retrospective multicentre study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(35):e26164. doi: 10.1097/MD.00000000000026164
33. Poli S, Sciorio F, Piacentini G, Pietrobelli A, Pecoraro L, Pieropan S. Acute respiratory failure in autoimmune rheumatic diseases: A review. *J Clin Med.* 2024;13(10):3008. doi: 10.3390/jcm13103008
34. Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: Epidemiology, clinical approach, management, and outcome. *Crit Care Clin.* 2002;18(4):729-748. doi: 10.1016/s0749-0704(02)00025-8
35. Hassan R, Faruqui H, Alquraa R, Eissa A, Alshaiki F, Cheikh M. Classification criteria and clinical practice guidelines for rheumatic diseases. In: Almoallim H, Cheikh M (eds). *Skills in rheumatology.* Springer, Singapore;2021. doi: 10.1007/978-981-15-8323-0_25
36. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Годков МА, Абайтова НЕ, Авдеева АС, Бекетова ТВ, и др. Интерпретация лабораторных исследований при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. М.:ГЭОТАР-Медиа;2025. [Nasonov EL, Baranov AA, Godkov MA, Abaitova NE, Avdeeva AS, Beketova TV, et al. Interpretation of laboratory tests in immune-inflammatory rheumatic diseases. Moscow:GEOTAR-Media;2025 (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-8972-7-ILA-2025-1-176
37. 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
38. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
39. Fedorchenko Y, Auyezkhankyzy D, Permenov BA, Zimba O, Zaiats L. Intensive care unit admission and mortality in rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2025;45(12):267. doi: 10.1007/s00296-025-06028-6
40. Guo J, Huang Z, Huang M, He Y, Han B, Ma N, et al. Development of a novel simple model to predict mortality in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:689871. doi: 10.3389/fmed.2021.689871
41. Bhargava A, Ramanathan V, Ramadoss R, Kavadihanda C, Mariaselvam CM, Negi VS, et al. Outcome of critically ill patients with systemic lupus erythematosus from a medical intensive care unit in Southern India. *Lupus.* 2023;32(12):1462-1470. doi: 10.1177/09612033231204074
42. Zamir G, Haviv-Yadid Y, Sharif K, Bragazzi NL, Watad A, Dagan A, et al. Mortality of patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit – A retrospective single-center study. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(5):701-709. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.013
43. Abdelwhab SM, Kotb LI, Sameer G, Dawa G. Predictors of admission to intensive care unit among systemic lupus erythematosus patients: Prospective study. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2022;49:1-11. doi: 10.1186/s43166-021-00102-0
44. Momtaz OM, Senara SH, Zaky SH, Mohammed ES. Critically ill systemic lupus erythematosus patients referred to the intensive care unit of Fayoum university hospital: Frequency, complications and outcome. *Egypt Rheumatol.* 2019;41:129-133. doi: 10.1016/j.ejr.2018.05.003
45. Tanimura S, Fujieda Y, Kono M, Shibata Y, Hisada R, Sugawara E, et al. Clinical significance of plasma presepsin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2018;28(5):865-871. doi: 10.1080/14397595.2017.1408755
46. Oud L. Epidemiology and outcomes of sepsis among hospitalizations with systemic lupus erythematosus admitted to the ICU:

- A population-based cohort study. *J Intensive Care*. 2020;8:3. doi: 10.1186/s40560-019-0424-y
47. Battaglia M, Garrett-Sinha LA. Bacterial infections in lupus: Roles in promoting immune activation and in pathogenesis of the disease. *J Transl Autoimmun*. 2020;4:100078. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100078
 48. Dorgham DA, Anwar S, Shima-Khaled AI. Infection in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol*. 2021;43:115-118. doi: 10.1016/j.ejr.2020.12.007
 49. Chen Y, Shen J, Yang H, Xu S, Ma Y, Pan F. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic markers for distinguishing bacterial infections from lupus flares in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):108304. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108304
 50. Amarnani A, Liu F, Wilson ML, Lim N, Stohl W, Wise L. Discriminating disease flare from infection in febrile patients with systemic lupus erythematosus in a safety-net hospital system: A multicenter study. *ACR Open Rheumatol*. 2025;7(6):e70051. doi: 10.1002/acr2.70051
 51. Rao M, Mikdashi J. A framework to overcome challenges in the management of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Access Rheumatol*. 2023;15:125-137. doi: 10.2147/OARRR.S295036
 52. Hu BQ, Yang Y, Zhao CJ, Liu DF, Kuang F, Zhang LJ, et al. Accuracy of neutrophil CD64 expression in diagnosing infection in patients with autoimmune diseases: A meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1319-1328. doi: 10.1007/s10067-019-04518-0
 53. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, Martínez-Blanco J, Cañas CA, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(Suppl 1):i46-i54. doi: 10.1093/rheumatology/kew340
 54. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-435. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
 55. Keskin A, Aci R. Procalcitonin to albumin ratio as a biomarker for predicting mortality in sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2024;34(3):360-363. doi: 10.29271/jcpsp.2024.03.360
 56. Abdel-Magied RA, Mokhtar NW, Abdullah NM, Abdel-Naiem AM. Infection versus disease activity in systemic lupus erythematosus patients with fever. *BMC Rheumatol*. 2024;8(1):34. doi: 10.1186/s41927-024-00395-6
 57. Ajmani S, Singh H, Chaturvedi S, Mishra R, Rai MK, Jain A, et al. Utility of neutrophil CD64 and serum TREM-1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):997-1005. doi: 10.1007/s10067-018-4334-5
 58. Tejera Segura B, Rua-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, Del Campo V, Wincup C, Isenberg D, et al. Can we validate a clinical score to predict the risk of severe infection in patients with systemic lupus erythematosus? A longitudinal retrospective study in a British Cohort. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028697. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028697
 59. Ramirez GA, Calabrese C, Secci M, Moroni L, Gallina GD, Benanti G, et al. Infection-associated flares in systemic lupus erythematosus. *Pathogens*. 2024;13(11):934. doi: 10.3390/pathogens13110934
 60. Zhang B, Zheng L, Huang Y. Severe pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Z Rheumatol*. 2024;83(Suppl 1):148-153. English. doi: 10.1007/s00393-022-01172-x
 61. Schneeweiss-Gleixner M, Hillebrand C, Jaksits S, Fries J, Zauner M, Heinz G, et al. Characteristics and outcome of critically ill patients with systemic rheumatic diseases referred to the intensive care unit. *RMD Open*. 2023;9(4):e003287. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003287
 62. Quintana JH, Aragón CC, Santos VA, de Las Salas A, Tafúr RA, Aguirre-Valencia D, et al. Diffuse alveolar hemorrhage: A cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(7S Suppl 2):S153-S157. doi: 10.1097/RHU.0000000000001228
 63. Краева ВВ, Бекетова ТВ. Легочное кровотечение в практике ревматолога. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):76-83. [Kraeva VV, Beketova TV. Pulmonary hemorrhage in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):76-83 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000234
 64. Mudgal M, Balaji S, Gajendiran AP, Subramanya A, Murugan SK, Gondhi V, et al. Connective tissue disorder-induced diffuse alveolar hemorrhage: A comprehensive review with an emphasis on airway and respiratory management. *Life (Basel)*. 2025;15(5):793. doi: 10.3390/life15050793
 65. Garcia-Villanueva MJ, Garrote-Corral S, Pego-Reigosa JM, Jiménez Otero N, Uriarte Isazelaia E, Olivé Marqué A, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus: Data from the Spanish society of rheumatology Lupus Register (RELESSER). *Rheumatol Int*. 2024;44(11):2445-2455. doi: 10.1007/s00296-024-05684-4
 66. Jiang M, Chen R, Zhao L, Zhang X. Risk factors for mortality of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):57. doi: 10.1186/s13075-021-02435-9
 67. Li M, Bai W, Wang Y, Song L, Zhang S, Zhao J, et al. Infection in systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar hemorrhage: A potential key to improve outcomes. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1573-1584. doi: 10.1007/s10067-023-06517-8
 68. Motairek I, Abdulhai F, Badwan O, Issa R, Calcagno T, Mirzai S, et al. Sex differences in cardiovascular mortality among patients with immune mediated inflammatory diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2025;18(5):e011833. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.124.011833
 69. Lu X, Wang Y, Zhang J, Pu D, Hu N, Luo J, et al. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;94:107466. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107466
 70. Bello N, Meyers KJ, Workman J, Hartley L, McMahon M. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2023;32(3):325-341. doi: 10.1177/09612033221147471
 71. Yazdany J, Pooley N, Langham J, Nicholson L, Langham S, Emberton N, et al. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(2):e001247. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001247
 72. Zen M, Salmaso L, Barbiellini Amidei C, Fedeli U, Bellio S, Iaccarino L, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med*. 2023;112:45-51. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.004
 73. Çetin Ç, Can MG, Öztaşkın S, Yalçınkaya Y, Gül A, İnanç M, et al. Analysis of 5-year hospitalization data of patients with systemic lupus erythematosus: Damage is a risk factor for frequent and longer stays. *Lupus*. 2024;33(3):232-240. doi: 10.1177/09612033241227023
 74. Ding T, Fan Y, Zhang X, Zhang Z. Refractory lupus nephritis: Current understanding and emerging treatment strategies. *Clin Exp Med*. 2025;26(1):78. doi: 10.1007/s10238-025-02014-1
 75. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v39-v51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381
 76. Lertwises S, Rattanasupar A, Chang A. Factors predictive of in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A single-centre retrospective analysis. *Acta Med Acad*. 2023;52(1):37-46. doi: 10.5644/ama2006-124.400
 77. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219

78. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
79. Kaiser R, Gold C, Stark K. Recent advances in immunothrombosis and thromboinflammation. *Thromb Haemost*. 2025;125(12):1181-1194.
80. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):4-14. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
81. Leising J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(2):153-165. doi: 10.1002/art.42681
82. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal thrombotic microangiopathy: A review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014
83. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid syndrome nephropathy and other thrombotic microangiopathies among patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):376-386. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.012
84. Xie Xiaodong MM, Wang Guoqin MD, Cheng Hong MD, Sun Lijun MM, Dong Hongrui BM. Scleroderma-associated thrombotic microangiopathy in overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: A case report and literature review. *Medicine*. 2020;99(41):e22582. doi: 10.1097/MD.00000000000022582
85. Li J, Jiang JJ, Wang CY, Jian S, Zhou Y, Ma MS, et al. Clinical features and prognosis of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: A review of 25 cases. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):55. doi: 10.1186/s13052-019-0641-y
86. Couture P, Hie M, Pineton de Chambrun M, Galicier L, Costedoat-Chalumeau N, Deroux A, et al. Systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathies in 60 patients: Clinical features, prognosis and treatment in a French multicentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:688-689. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.687
87. Gai Y, Li M, Zhu Z, Zhou Y, Huang C, Bai W, et al. Systematic review of the outcomes and prognostic factors of patients with systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2025;10(7):2243-2254. doi: 10.1016/j.ekir.2025.04.022
88. Fayed A, Elgohary R, Shaker AM, Salem KM, Desouky EE, Maghraby GG. Outcome of proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy; An ambispective observational single-center study. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):233. doi: 10.1186/s12882-025-04154-8
89. Martis N, Jamme M, Bagnis-Isnard C, Pouteil-Noble C, Presne C, Vigneau C, et al.; French Reference Centre for Thrombotic Microangiopathies. Systemic autoimmune disorders associated with thrombotic microangiopathy: A cross-sectional analysis from the French National TMA registry: Systemic autoimmune disease-associated TMA. *Eur J Intern Med*. 2021;93:78-86. doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.040
90. Chen Z, Zhong H, Dong G. Thrombocytopenia as a prognostic marker for systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2019;357(6):461-467. doi: 10.1016/j.amjms.2019.03.002
91. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
92. Решетняк ТМ. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):12-23. [Reshetnyak TM. Classification criteria of antiphospholipid syndrome ACR/EULAR 2023 and comments on them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):12-23 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-12-23
93. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome and the potential impact of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Antibodies (Basel)*. 2024;13(1):21. doi: 10.3390/antib13010021
94. Newman TG, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: An antibody-mediated disease with emerging therapeutic opportunities. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(12):1626-1634. doi: 10.1002/art.43258
95. Salter BM, Crowther MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A CAPS-tivating hematologic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):214-221. doi: 10.1182/hematology.2024000544
96. Patriarcheas V, Tsamos G, Vasdeki D, Kotteas E, Kollias A, Nikas D, et al. Antiphospholipid syndrome: A comprehensive clinical review. *J Clin Med*. 2025;14(3):733. doi: 10.3390/jcm14030733
97. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024;25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668
98. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al.; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1120-1124. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010
99. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung manifestations in the rheumatic diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-1295. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.015
100. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398(10300):622-637. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6
101. Boyle N, O'Callaghan M, Ataya A, Gupta N, Keane MP, Murphy DJ, et al. Pulmonary renal syndrome: A clinical review. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(4):220208. doi: 10.1183/20734735.0208-2022
102. Ponticelli C, Calatroni M, Moroni G. Anti-glomerular basement membrane vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(1):103212. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103212
103. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Белевский АС. Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):119-128. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Belevsky AS. Interstitial lung diseases and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-119-128
104. Boyle N, Miller J, Quinn S, Maguire J, Fabre A, Morrisroe K, et al. Systemic autoimmune rheumatic diseases-associated interstitial lung disease: A pulmonologist's perspective. *Breathe (Sheff)*. 2025;21(2):240171. doi: 10.1183/20734735.0171-2024
105. Yuan W, Zhou X, Yang Y, Zhang S, He X, Ji J. Associated factors in the development of rapidly progressive interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025;16:1628928. doi: 10.3389/fimmu.2025.1628928
106. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):517-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
107. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220210. doi: 10.1183/16000617.0210-2022

108. Ананьева ЛП. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):87-95. [Ananyeva LP. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-87-95
109. Banuls L, Vanoverschelde J, Garnier F, Amalric M, Jaber S, Charbit J, et al. Interstitial lung disease worsens short- and long-term outcomes of systemic rheumatic disease patients admitted to the ICU: A multicenter study. *J Clin Med*. 2021;10(5):1037. doi: 10.3390/jcm10051037
110. Huapaya JA, Wilfong EM, Harden CT, Brower RG, Danoff SK. Risk factors for mortality and mortality rates in interstitial lung disease patients in the intensive care unit. *Eur Respir Rev*. 2018;27:180061. doi: 10.1183/16000617.10061-2018
111. Matson SM, Demoruelle MK. Connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2024;50(3):423-438. doi: 10.1016/j.rdc.2024.03.001
112. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
113. Matusov G, Shams M, Ibrahim K, Hovsepyan A, Matusov Y. Risk factors for adverse outcomes in connective tissue disease-associated pulmonary hypertension. *Rev Cardiovasc Med*. 2025;26(3):26877. doi: 10.31083/RCM26877
114. Salvarani C, Hunder GG, Brown RD Jr. Primary central nervous system vasculitis. *N Engl J Med*. 2024;391(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMra2314942
115. Legge AC, Hanly JG. Recent advances in the diagnosis and management of neuropsychiatric lupus. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(11):712-728. doi: 10.1038/s41584-024-01163-z
116. Nigrovic PA. Macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(4):367-379. doi: 10.1002/art.43052
117. Wang J, Rong W, Yan H. Eighty-six cases of clinical characteristics and outcomes of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A meta-analysis study. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(8):e1364. doi: 10.1002/iid3.1364
118. Cohen EM, D'Silva K, Kreps D, Son MB, Costenbader KH. Arthritis and use of hydroxychloroquine associated with a decreased risk of macrophage activation syndrome among adult patients hospitalized with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(7):1065-1071. doi: 10.1177/0961203318759428
119. Liu AC, Yang Y, Li MT, Jia Y, Chen S, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: A multicenter, case-control study in China. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):93-100. doi: 10.1007/s10067-017-3625-6
120. Abdirakhmanova A, Sazonov V, Mukusheva Z, Assylbekova M, Abdukhakimova D, Poddighe D. Macrophage activation syndrome in pediatric systemic lupus erythematosus: A systematic review of the diagnostic aspects. *Front Med (Lausanne)*. 2024;8:681875. doi: 10.3389/fmed.2021.681875
121. Kim JM, Kwok SK, Ju JH, Kim HY, Park SH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study and literature review. *J Rheumatol*. 2012;39(1):86-93. doi: 10.3899/jrheum.110639
122. Wafa A, Hicham H, Naoufal R, Hajar K, Rachid R, Souad B, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 20 Moroccan adult patients. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):2021-2033. doi: 10.1007/s10067-022-06055-9
123. Aziz A, Castaneda EE, Ahmad N, Veerapalli H, Rockferry AG, Lankala CR, et al. Exploring macrophage activation syndrome secondary to systemic lupus erythematosus in adults: A systematic review of the literature. *Cureus*. 2021;13(10):e18822. doi: 10.7759/cureus.18822
124. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
125. Naranjo-Escobar J, Hormaza AA, Posso-Osorio I, Pino-Escobar J, Betancur JF, Tobón GJ. Systemic sclerosis at an intensive care unit: A case series and literature review. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(4):181-185. doi: 10.1097/RHU.0000000000000827
126. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal disease and systemic sclerosis: An update on scleroderma renal crisis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(3):378-391. doi: 10.1007/s12016-022-08945-x
127. Vigneron C, Pène F, Charpentier J, Mouthon L, Chaigne B. Scleroderma cardiac crisis: A life-threatening but reversible complication of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(10):103162. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103162
128. Uribarri A, Guillen-Del Castillo A, Belahnech Y, Casas G, Gabaldón A, Bellera N, et al. Cardiogenic shock in systemic sclerosis: A retrospective study of acute ventricular dysfunction. *Rheumatol Int*. 2025;45(5):125. doi: 10.1007/s00296-025-05874-8
129. Cacoub P, Vieira M, Langford CA, Tazi Mezalek Z, Saadoun D. Large-vessel vasculitis. *Lancet*. 2025;406(10514):2017-2032. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01436-9
130. von der Emde L, Petzinna SM, Herwig-Carl MC, Adamson MS, Bauer CJ, Esser J, et al. Advances in diagnosing and treating giant cell arteritis: New hope for arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 2026;71(2):483-497. doi: 10.1016/j.survophthal.2025.06.009
131. Raiker R, Pakhchian H, DeYoung C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S, et al. Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multi-center research network. *J Autoimmun*. 2021;125:102730. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102730
132. Bruera S, Lei X, Zhao H, Yazdany J, Chavez-MacGregor M, Giordano SH, et al. Risks of mortality and severe coronavirus disease 19 (COVID-19) outcomes in patients with or without systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000750. doi: 10.1136/lupus-2022-000750
133. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Эволюция взглядов на использование глюкокортикоидов при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):421-431. [Aseeva EA, Soloviev SK, Nasonov EL. New strategy for glucocorticoid use in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):421-431 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-421-431
134. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
135. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis*. 2026;85(1):75-90. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007
136. Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Бабак ВВ. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):684-692. [Beketova TV, Popov IYu, Babak VV. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):684-692 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
137. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2025 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2025 Nov 4. doi: 10.1002/art.43452

138. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(9):1115-1135. doi: 10.1002/art.43212
139. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(1):29-40. doi: 10.1136/ard-2024-226430
140. Paik JJ, Werth VP, Chinoy H, Masri KR, Jambekar A, Hasan F, et al. Treatment guidelines for idiopathic inflammatory myopathies in adults: A comparative review. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(6):3288-3302. doi: 10.1093/rheumatology/keaf116
141. Biddle K, Jade J, Wilson-Morkeh H, Adikari M, Yaghchi CA, Anastasa Z, et al.; British Society for Rheumatology Guideline Steering Group. The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(8):4470-4494. doi: 10.1093/rheumatology/keaf240
142. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105(3S):S71-S116. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.008
143. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
144. Ambati A, Knight JS, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: A 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(3):149-160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000932
145. Lincoln M, McGimsey T, O'Driscoll D. Rituximab in the intensive care unit: A review of indications and clinical considerations. *J Intensive Care Med.* 2025;8850666251409783. doi: 10.1177/08850666251409783
146. Yang Z, Liu S, Zong Z, Li Q, Yu L, Sun S. Treatment of thrombotic microangiopathy associated with systemic lupus erythematosus with low-dose rituximab as an induction agent and belimumab as a maintenance agent. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):141. doi: 10.1186/s12887-025-05506-x
147. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Бекетова ТВ, Сукмарова ЗН, Старкова АС. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии: новые данные и проект клинических рекомендаций. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(6):559-575. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Beketova TV, Sukmarova ZN, Starkova AS. Intravenous immunoglobulin in rheumatology: New data and draft clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(6):559-575 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2025-559-575
148. Aguirre-Valencia D, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, Macía-Mejía MC, Nieto-Aristizábal I, Barrera T, et al. Therapeutic plasma exchange as management of complicated systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Autoimmune Dis.* 2019;2019:5350960. doi: 10.1155/2019/5350960
149. Bereanu AS, Pisaltu T, Bereanu R, Vintila B, Codru I, Chicea L, et al. Therapeutic plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): A rare case report and literature review. *In Vivo.* 2023;37(4):1914-1919. doi: 10.21873/invivo.13286
150. Rony RMIK, Shokrani A, Malhi NK, Hussey D, Mooney R, Chen ZB, et al. Therapeutic plasma exchange: current and emerging applications to mitigate cellular signaling in disease. *Biomolecules.* 2025;15(7):1000. doi: 10.3390/biom15071000
151. Rah W, Kwon OC, Ha JW, Park YB, Lee SW. Plasma exchange as an adjunctive therapeutic option for severe and refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-negative microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(12):2184. doi: 10.3390/medicina61122184
152. Bano S, Jawed I, Abdul Qadir MU, Abbas Rizvi SAF, Karmanni VK, Alam F, et al. Evaluating the safety and efficacy of plasma therapy/plasmapheresis for systemic sclerosis – A comprehensive systematic review. *Transfus Apher Sci.* 2025;64(1):104036. doi: 10.1016/j.transci.2024.104036
153. Kim YK, Curtis JR, Choi SR, Yeo J, Kim MJ, Lee YJ, et al. Time-dependent effect of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole on the incidence of serious infections in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A target trial emulation study. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(10):1407-1415. doi: 10.1002/art.43185
154. Györfi AH, Filla T, Polzin A, Tascilar K, Buch M, Tröbs M, et al.; EUSTAR collaborators. Evaluation of systemic sclerosis primary heart involvement and chronic heart failure in the European scleroderma trials and research cohort. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(5):e036730. doi: 10.1161/JAHA.124.036730
155. Arnaud L, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Bernatsky S, Dall'Era M, Adelowo O, et al.; European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal, Diseases; Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics group; European Lupus Society rare systemic lupus erythematosus taskforce member panel. ERN ReCONNET-SLICC-SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(7):e505-e518. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00063-3
156. Danieli MG, Antonelli E, Gammieri L, Longhi E, Cozzi MF, Palmeri D, et al. Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmun Rev.* 2025;24(1):103710. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103710
157. Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano MA, Posso-Osorio I, Plata IF, Garcia-Robledo JE, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A single-center experience with 63 patients. *Lupus.* 2019;28(13):1566-1570. doi: 10.1177/0961203319883680
158. Cajamarca-Barón J, Buitrago-Bohórquez J, Mendoza Orozco JE, Segura O, Guavita-Navarro D, Gallego-Cardona L, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin in patients with lupus nephritis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2022;21(11):103182. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103182
159. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen-Aubart F, Martin T, et al.; French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: A French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):702-712. doi: 10.1002/art.39472
160. Benavides-Villanueva F, Loricera J, Calvo-Río V, Corrales-Selaya C, Castañeda S, Blanco R. Intravenous immunoglobulin therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Eur J Intern Med.* 2023;117:78-84. doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.021
161. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessel J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al.; ProDERM Trial Group. Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. *N Engl J Med.* 2022;387(14):1264-1278. doi: 10.1056/NEJMoa2117912
162. Koczanowski S, Morrisroe K, Fairley J, Nikpour M, Oon S, Brown Z. Role of intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis (SSc): A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;152471. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152471
163. Watson E, Minehan S, White R. It's never Lupus ... until it is; Primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus presenting as psychosis treated with intravenous immunoglobulin and rituximab: A case study. *Neurology.* 2017;88(S-16):6-191. doi: 10.1212/WNL.88.16_supplement.P6.191
164. Cheikh MM, Bahakim AK, Aljabri MK, Alharthi SM, Alharthi SM, Alsaedi AK, et al. Neuropsychiatric lupus and lupus nephritis successfully treated with combined IVIG and rituximab: An alternative to standard of care. *Case Rep Rheumatol.* 2022;2022:5899188. doi: 10.1155/2022/5899188
165. Birnbaum J, Lalji A, Piccione EA, Izbudak I. Magnetic resonance imaging of the spinal cord in the evaluation of 3 patients with sensory neuronopathies: Diagnostic assessment, indications

- of treatment response, and impact of autoimmunity: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e8483. doi: 10.1097/MD.00000000000008483
166. Lima K, Tavee J, Dua A. Combination rituximab and intravenous immunoglobulin for treatment of refractory vasculitic neuropathy: A case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4884-4887. doi: 10.1093/rheumatology/keab069
 167. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T – and a side order of IgG, to go? – Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev*. 2019;38:100596. doi: 10.1016/j.blre.2019.100596
 168. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquilino NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuekeme OA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The ninth special issue. *J Clin Apher*. 2023;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043
 169. Mina-Osorio P, Tran MH, Habib AA. Therapeutic plasma exchange versus FcRn inhibition in autoimmune disease. *Transfus Med Rev*. 2024;38(1):150767. doi: 10.1016/j.tmr.2023.150767
 170. Rockx MA, Clark WF. Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: A descriptive analysis. *Transfus Apher Sci*. 2010;42(3):247-251. doi: 10.1016/j.transci.2010.03.001
 171. Lee DSW, Rojas OL, Gomerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
 172. Mougiakakos D, Meyer EH, Schett G. CAR T cells in autoimmunity: Game changer or stepping stone? *Blood*. 2025;145(17):1841-1849. doi: 10.1182/blood.2024025413
 173. Junt T, Calzascia T, Traggiai E, da Costa AN, Gergely P, Schett G, et al. Defining immune reset: Achieving sustained remission in autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2025;25(7):528-541. doi: 10.1038/s41577-025-01141-w
 174. Volkmann ER, Goklemez S, Varga J, Blazar BR, Pavletic SZ. Cellular therapy for systemic autoimmune diseases: New opportunities for future research and interdisciplinary collaboration. *ACR Open Rheumatol*. 2025;7(11):e70130. doi: 10.1002/acr.2.70130
 175. Brudno JN, Kochenderfer JN. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(7):501-521. doi: 10.1038/s41571-024-00903-0
 176. Anticytokine therapy and corticosteroids for cytokine release syndrome and for neurotoxicity following T-Cell engager or CAR T-cell therapy: Rapid review. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2024.
 177. Gutierrez C, Neilan TG, Grover NS. How I approach optimization of patients at risk of cardiac and pulmonary complications after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;141(20):2452-2459. doi: 10.1182/blood.2022017579
 178. Ma Y, Qin J, Liu M, Du B. Allogeneic CAR-T cell therapy in autoimmune diseases. *Immunotherapy*. 2025;17(15):1129-1143. doi: 10.1080/1750743X.2025.2572963
 179. Chen S, van den Brink MRM. Allogeneic “off-the-shelf” CAR T cells: Challenges and advances. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2024;37(3):101566. doi: 10.1016/j.beha.2024.101566
 180. Bot A, Scharenberg A, Friedman K, Guey L, Hofmeister R, Andorko JI, et al. In vivo chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2026;25(2):116-137. doi: 10.1038/s41573-025-01291-5
 181. Wang Q, Xiao ZX, Zheng X, Wang G, Yang L, Shi L, et al. In vivo CD19 CAR T-cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2025;393(15):1542-1544. doi: 10.1056/NEJMc2509522

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Лысенко М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>
Мутовина З.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>
Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Николаева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>
Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>
Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Соловьев С.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>
Асеева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>
Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Волков А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>