

# К 100-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой

## Системная красная волчанка: история и современность

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, С.К. Соловьев<sup>1</sup>, А.В. Аршинов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology ?I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2  
<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

**Поступила** 20.04.2022  
**Принята** 27.06.2022

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. В настоящее время СКВ рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека, центральным механизмом иммунопатогенеза которой является нарушение иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, обусловленное сложным взаимодействием генетических, эпигенетических, внешнесредовых факторов. В статье обсуждаются история учения о СКВ, вклад российских ученых (В.А. Насоновой и других) в изучение этой проблемы, современные направления клинических и научных исследований, связанные с совершенствованием критериев диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, генно-инженерные биологические препараты, цитокины, В-клетки

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412.

### SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: HISTORY AND MODERNITY

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Sergey K. Soloviev<sup>1</sup>, Andrey V. Arshinov<sup>3</sup>

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by hyperproduction of non-organ-specific autoantibodies to various components of the cell nucleus and the development of immune-inflammatory damage to internal organs. Currently, SLE is considered as a prototype of a systemic human autoimmune pathology, the central mechanism of immunopathogenesis of which is a violation of immunological tolerance to self-antigens, due to a complex interaction of genetic, epigenetic, environmental factors. The publication discusses the history of the study of SLE, the contribution of Russian scientists (V.A. Nasonova and others) to the study of this problem, current trends in clinical and scientific research related to the improvement of diagnostic criteria and pharmacotherapy of this disease.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, genetically engineered biological agents, cytokines, B cells

**For citation:** Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2]. СКВ до настоящего времени остается одним из самых сложных заболеваний; ее многоликость и непредсказуемое течение хорошо известны ревматологам и терапевтам [3]. Даже название болезни «красная волчанка» представляется таинственным и мистическим, уходящим корнями в древние мифологические представления о волке – *Lupus* (лат.) – как о темной, злой силе. Самое раннее упоминание о «волчьей болезни» приводит Н. Skinne, цитируя труд V. de Gordon в *Lillium Medicina* (1305 г.). В 1590 г. в английском толковом словаре появляется определение волчанки – «злокачественное заболевание с язвами, быстро разъедающими тело, как голодный волк». Своеобразное название болезни находит свое отражение и в литературе. Так, в драме

«Герцогиня Мальфи» английского драматурга Джона Уэбстера, написанной в 1612–1613 г., один из героев говорит, что «среди всех болезней только две имеют имена зверей – «язвенный волк» и «свиная корь»... *Which have their names only ta'en from beasts. As the most ulcerous wolf and swinish measles...*». До конца XIX века волчанка относится исключительно к кожным болезням. T. Bateman, A. Cazenave, и B. Squire описывают так называемую *красную волчанку* с поражением кожи лица и носа (болезнь «крыльев летучих мышей»), отождествляя эту болезнь с «неприкасаемыми» – туберкулезом и проказой (*noli me tangere*). Термин «*эритема*» впервые упоминает шотландский врач, блестящий лектор и популяризатор медицины Теодор Биет (Laurent-Théodore Biett, 1781–1840). В одной из своих лекций, опубликованной в 1838 г., он предлагает для описания поражения кожи при волчанке термин *érythème centrifuge* (*центрифузная эритема*). Дальнейшая история трансформации терминов, описывающих волчанку, получила развитие в работах Пьера Луи Казенаве (Pierre Louis Alphonse Cazenave) и Исидора Ноймана

(Isidor Neumann), предложивших *lupus erythematoses* (нем., англ.) и *lupus érythémateux* (франц.).

В 1872 г. Мориц Капоши опубликовал первую обширную статью, в которой описывались не только кожные проявления, но и поражения органов, сопровождающиеся тяжелым течением, приводящим к смертельному исходу [4]. В 1895 г. выдающийся канадский врач Уильям Ослер (William Osler) описал серию случаев болезни «неизвестного происхождения», течение которой проявлялось поражением суставов, внутренних органов и полиморфным поражением кожи, названную Ослером *erythema exudativum multiforme*; впервые были представлены случаи системных проявлений без поражения кожи [5]. Через несколько лет, в 1902 г., опубликованы материалы первой большой серии (71 пациент) случаев *lupus erythematosus* (LE), в которой описано развитие плеврита, перикардита и поражение почек [6]. Поражение внутренних органов привлекает все более пристальное внимание, и в 1924 г. E. Libman и B. Sachs описывали 4 пациентов с эндокардитом [7], а в 1935 г. G. Vaehg и P. Klempereг при морфологическом исследовании биоптатов почки ввели термин «проволочные петли» (wire loop appearance) и концепцию волчанки как определенной нозологической формы, входящей в группу коллагеновых болезней («коллагенозы») [8]. Наблюдения в течение следующих полутора десятков лет позволили выделить так называемую «лекарственную волчанку», развивающуюся после применения сульфониламидов, прокаинамида и гидралазина. Открытие в 1948 г. M. Hargraves феномена «волчаночных клеток» (L.E. phenomenon) послужило началом развития направления иммунодиагностики СКВ, еще более укрепившего концепцию нозологической сущности СКВ [9–12]. Современное название болезни «системная красная волчанка» (*systemic lupus erythematosus*) впервые было использовано в 1952 г. J. Haserick. Накопленные научным сообществом данные о кинической картине, патоморфологических изменениях в тканях и лабораторные тесты (LE-клетки, антинуклеарный фактор) послужили поводом для внесения СКВ как самостоятельной нозологической единицы в группу костно-мышечной системы и соединительной ткани Международной классификации болезней ВОЗ в 1967 г.

Первое упоминание о терапевтической эффективности противомаларийного препарата при дискоидной волчанке относится к 1894 г. В 1951 г. F. Page в журнале *Lancet* описывает эффективность мепакрина у 17 из 18 больных острой и хронической формами дискоидной красной волчанки [13]. В 1965 г. было проведено первое контролируемое исследование эффективности гидроксихлорохина при дискоидной красной волчанке [14]. Благодаря многочисленным плеотропным эффектам, гидроксихлорохин (ГХ) остается одним из основных лекарственных средств в лечении СКВ; его систематическое, длительное применение обеспечивает лучшую выживаемость пациентов, замедляет прогрессирование и способствует развитию стероид-сберегающего эффекта, а отмена ГХ может приводить к обострению заболевания [15, 16].

Открытие кортизона Р. Hench (Нобелевская премия по медицине 1950 г.), а затем разработка синтетических глюкокортикоидов (ГК) привели к революции в лечении СКВ [17–19]. После публикации работы E.S. Cathcart и соавт. [20], посвященной применению ударных доз 6-метилпреднизолонa у больных волчаночным нефритом

(ВН), пульс-терапия прочно вошла в арсенал высокоэффективных методов лечения не только СКВ, но и других аутоиммунных заболеваний [21]. Благодаря глобальному действию на патогенетические механизмы воспаления и нарушения иммунорегуляции, ГК продолжают занимать центральное место в лечении СКВ, особенно при тяжелом течении заболевания [22]. Однако длительный пероральный прием ГК даже в низких дозах приводит к накоплению необратимых органных повреждений и развитию широкого спектра других нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [23]. В 1947 г. E.D. Osborne и соавт. [24] опубликовали первое сообщение об эффективности *nitrogen mustard* (аналог азотистого иприта с алкилирующим механизмом действия) у 4 пациентов, среди которых у одного была диссеминированная красная волчанка. Фактически эта работа послужила началом новому направлению терапии СКВ с применением цитостатических препаратов. В 1954 г. E. Дюбуа (E.L. Dubois) впервые сообщил о высокой эффективности циклофосфида (ЦФ) у 20 пациентов с СКВ. Последующие контролируемые исследования подтвердили эффективность ЦФ и азатиоприна (АЗА) у пациентов с ВН, что послужило основой для включения иммунодепрессантов в международные рекомендации по терапии СКВ. Начиная с 70-х годов XX века микофенолата мофетил (ММФ) активно используется в трансплантологии и лечении псориаза. В дальнейшем многочисленные исследования подтвердили высокую эффективность ММФ при ВН.

#### Вклад отечественных ревматологов в развитие учения о системной красной волчанке

Начиная с 50-х годов XX века началось активное изучение СКВ в СССР. В 1965 г. в монографии «Коллагенозы» (Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г.), которая была основана на уникальном собственном опыте, дается характеристика клинических проявлений СКВ и других системных заболеваний соединительной ткани. В работах А.И. Струкова, А.Г. Бегларяна, В.В. Серова, Н.Н. Грицман описываются характерные морфологические изменения тканей и органов [11, 12]. В 1974 г. Е.М. Тареев, А.И. Нестеров и А.И. Струков за вклад в развитие ревматологии были удостоены Ленинской премии.

В отечественной ревматологии огромное влияние на формирование учения о СКВ оказали работы В.А. Насоновой. Так, уже в 1967 г. в докторской диссертации В.А. Насоновой впервые представлены основные критерии диагноза СКВ с выделением «больших» и «малых» признаков болезни. Для установления достоверной СКВ должно быть не менее трех «больших» критериев, из которых обязательными были или эритематозное поражение кожи по типу «бабочки», или LE-клетки, или положительный антинуклеарный фактор (АНФ). Впервые В.А. Насоновой сформулировано определение вероятной СКВ. Во многом опережая время, В.А. Насонова впервые предлагает собственную классификацию течения и степеней активности СКВ. Анализируя данные многолетнего наблюдения 200 больных СКВ, В.А. Насонова и ее ученики (М.М. Иванова, О.М. Фоломеева, Л.И. Несоворова) впервые вводят понятия «подавляющей» и «поддерживающей» доз преднизолонa, обосновывают необходимость длительной гормональной терапии. В отечественной ревматологии первый

опыт применения циклофосфида принадлежит В.А. Насоновой, описавшей результаты терапии у 18 больных с волчаночным нефритом. Задолго до появления международных рекомендаций по мониторингу по инициативе В.А. Насоновой были разработаны принципы диспансеризации пациентов с СКВ, которая позволяла во многих случаях достигнуть минимальной активности СКВ, существенно уменьшить дозу ГК и снизить летальность. Хорошо осознавая фундаментальность проблемы СКВ в СССР, В.А. Насонова совместно с А.И. Сперанским создали первую в СССР лабораторию клинической иммунологии ревматических заболеваний и инициировали работы по стандартизации методов иммунодиагностики СКВ, результатом которых явилось внедрение в практику определение АНФ и антител к ДНК. Учеными СССР ведутся фундаментальные исследования патогенеза СКВ – свойств аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов, компонентов комплемента (А.М. Поверенный, Е.Л. Насонов, А.А. Баранов). Детально изучаются морфологические, биохимические и функциональные особенности повреждения органов при СКВ (В.Д. Ахназарова, П.Я. Мульдидаров, Э.С. Мач, А.С. Кайнова и др.). В монографии И.Е. Тареевой «Волчаночный нефрит» (1976) впервые приводится клинико-морфологическая характеристика волчаночного нефрита, даются рекомендации по диагностике и терапии этого одного из самых грозных проявлений СКВ. Большой вклад в изучение этиологии СКВ внесла З.С. Алекберова (первый докторант В.А. Насоновой), которая в содружестве с выдающимся отечественным вирусологом академиком В.М. Ждановым впервые в мире описала феномен молекулярной гибридизации РНК вируса кори и ДНК, выделенной из пораженных органов пациентов с СКВ [25], что позволяет рассматривать СКВ как прототип вирус-индуцированного аутоиммунного заболевания [26]. М.М. Иванова и С.К. Соловьев внесли значительный вклад в разработку стратегии интенсивной терапии СКВ, в том числе основанной на комбинированном применении пульс-терапии глюкокортикоидами, ЦФ и экстракорпоральных методов очищения крови («синхронная программная интенсивная терапия»).

### Проблемы системной красной волчанки в XXI веке

В настоящее время СКВ рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека, центральным механизмом иммунопатогенеза которой является нарушение иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, обусловленной патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета. В основе аутоиммунитета при СКВ лежит сложное взаимодействие генетических, эпигенетических (нарушение метилирования ДНК и ацетилирование гистонов и др.), внешнесредовых факторов (ультрафиолетовое облучение, вирусные инфекции и др.), пост-трансляционной модификации молекул аутоантител (нарушение гликозилирования) и кишечного дисбиоза [27, 28]. В процессе изучения генов-кандидатов и полногеномных ассоциаций идентифицировано более 100 локусов, умеренно ассоциирующихся с риском развития СКВ, а у кровных родственников пациентов с СКВ риск развития заболевания в 17 раз выше, чем в популяции. «Визитной карточкой» СКВ является гиперпродукция антинуклеарных (ядерных) антител (АНА), реагирующих с ДНК, РНК и ДНК/

РНК белковыми комплексами. К «волчаночным» аутоантителам относятся антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, анти-Sm и анти-РНП (рибонуклеопротеин), антитела к хроматину, рибосомальному белку Р и другие. «Волчаночные» аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами СКВ и/или ее отдельных субтипов, но и принимают участие в иммунопатогенезе заболевания, вызывая повреждение органов и тканей [29].

Важным этапом развития учения о СКВ в XXI веке явилось обновление классификационных критериев СКВ Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [30], которые в определенных случаях выступают в роли диагностических и сфокусированы на раннем выявлении заболевания [31, 32]. Их важнейшей чертой является «позитивность» по АНФ и специфическим АНА в качестве основного критерия СКВ как аутоиммунного заболевания [33–35]. При этом негативный результат при определении АНФ не исключают диагноз СКВ, а положительные результаты выявляются при широком круге системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), также при аутоиммунных неревматических болезнях у 20% здоровых людей, в первую очередь женщин. Эти данные, а также методические проблемы, возникающие при использовании метода непрямой иммунофлюоресценции (НЕР-2 клетки), и тот факт, что частота СКВ в популяции не превышает 0,1%, делают нецелесообразным определение АНФ или специфических АНА в качестве «скринингового» метода диагностики СКВ.

Несмотря на яркие клинические проявления и лабораторные нарушения в развернутую стадию болезни, ранняя диагностика СКВ нередко затруднена, что способствует более тяжелому течению заболевания, резистентности к терапии и ухудшению прогноза. Примечательно, что клинической манифестации СКВ предшествует бессимптомный период, характеризующийся гиперпродукцией «волчаночных» аутоантител и «провоспалительных» цитокинов [36–38]. В свою очередь, развитие отдельных характерных для СКВ клинических симптомов наряду с обнаружением «волчаночных» аутоантител определяется как «неполная» СКВ [36, 37]. Интерес к проблеме «неполной» СКВ связан со многими факторами, имеющими как практическое (улучшение ранней диагностики), так и теоретическое значение, а именно с расшифровкой «триггерных» факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к собственным антигенам. При этом 10–55% пациентов с «неполной» СКВ могут прогрессировать в достоверную СКВ. Многолетнее наблюдение пациентов с «неполной» СКВ и «бессимптомных» кровных родственников позволило выявить прогностические показатели для стратификации риска прогрессирования в «достоверную» СКВ.

Многообразие иммунных нарушений, в первую очередь гиперпродукция чрезвычайно широкого спектра (более 100) аутоантител, наряду с выраженным полиморфизмом клинических проявлений, диктует необходимость обсуждения вопроса о нозологической природе заболевания, а именно о том, является ли СКВ «одной» болезнью или клиническим синдромом. Ответ на этот вопрос имеет большое значение для разработки подходов

к персонализации терапии СКВ [39]. В контексте этой проблемы обращает на себя внимание тот факт, что характер полиморфизма генов при СКВ имеет общие черты с другими аутоиммунными заболеваниями. Использование «полиомиксных» технологий (геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики) позволило выделить спектр молекулярных «паттернов», потенциально отражающих ведущие патогенетические механизмы СКВ, которые условно подразделяются на «провоспалительный», «лимфоидный» и «интерфероновый» [40]. При анализе моногенных форм СКВ установлено существование трех ведущих патогенетических механизмов иммунопатологии: нарушение элиминации компонентов поврежденных клеток (дефицит С1q и, вероятно, других компонентов комплемента), гиперпродукция интерферона (ИФН) типа I (мутации *TREX1* гена) и В-клеточная гиперреактивность [41, 42].

В соответствии с концепцией «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [43, 44], в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуальных (пациенто-ориентированных – patient-centered) программ терапии [45, 46], направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) [47, 48] как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов и улучшения отдаленного прогноза. Это нашло отражение в разработке обновленных рекомендаций по ведению пациентов с СКВ [49–51] и антифосфолипидного синдрома [52]. В них подчеркивается целесообразность применения гидроксихлорохина у всех пациентов с СКВ (при отсутствии противопоказаний), модификация факторов риска коморбидных заболеваний и минимизация применения ГК [49]. В рекомендациях ERA-EDTA (EULAR/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association), касающихся ведения пациентов с ВН, подчеркивается необходимость поддержания низкого уровня протеинурии ( $\leq 0,5$ – $0,7$  г/день или соотношения протеинурия/креатинин  $\leq 0,5$ – $0,7$  г/г). Проведение биопсии почек необходимо для более адекватного выбора терапии (дифференциация активного воспаления от необратимых повреждений или тромботической микроангиопатии, связанной с антифосфолипидным синдромом (АФС)). Обращено внимание на целесообразность активного применения ренопротективных препаратов (в первую очередь, ингибиторов системы ренин – ангиотензин – альдостерон) [53]. Наконец, в рекомендациях по лечению АФС подчеркивается неэффективность прямых антикоагулянтов в отношении профилактики рецидивирования тромбозов [52, 54]. В то же время анализ материалов клинических исследований, послуживших основой для разработки рекомендаций по лечению СКВ, показал, что подавляющее большинство из них включало проспективные или ретроспективные когорты пациентов (только около трети представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РПКИ)), а для диагностики СКВ и оценки эффективности терапии редко использовались современные классификационные критерии и индексы активности СКВ [55]. Таким образом, даже современные рекомендации по лечению СКВ имеют недостаточно высокий уровень доказательности (часто основаны на мнении экспертов) и не всегда соответствуют критериям «медицины, основанной на доказательствах».

Рациональное применение ГК и иммуносупрессивных препаратов привело к трансформации течения и исхо-

дов СКВ из острого потенциально смертельного заболевания в хроническую патологию, при которой рациональный контроль коморбидной патологии и улучшение качества жизни представляют не менее важную проблему, чем подавление активности аутоиммунного воспаления. Недостаточный контроль активности заболевания, для поддержания которой часто необходим длительный прием ГК в неадекватных дозах и иммуносупрессивных препаратов, наряду с развитием коморбидной патологии приводит к накоплению необратимых (ассгуал) повреждений внутренних органов и, как следствие, к снижению качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности [23, 56–60]. Поэтому важной задачей ревматологии является разработка подходов, направленных на минимизацию дозы или отмену ГК.

Рассматривая современные тенденции в лечении СКВ, следует обратить внимание на следующие факты. Все более важное место в лечении СКВ стали занимать ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус, волкспорин), механизм действия которых заключается в предотвращении транслокации фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T-cells), что приводит к ингибированию активации Т-клеток (снижение синтеза интерлейкина (ИЛ) 1, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-10), подавлению функции В-клеток (синтез аутоантител и «переключения» их изотипов) [61]. Кроме того, ингибиторы кальциневрина обладают способностью улучшать функцию почек за счет стабилизации подоцитов, подавления пролиферации мезангиальных клеток и снижения протеинурии. Использование ингибиторов кальциневрина в комбинации с ММФ составляет основу так называемой «мультиадресной» терапии ВН, которая представляет собой комбинированное применение препаратов с различными, возможно, «синергичными», механизмами действия, что, как полагают, позволяет использовать их в более низких дозах и тем самым повысить безопасность терапии [62]. Особое внимание привлек воклоsporин, который эффективен у пациентов с ВН в комбинации с ММФ при недостаточном эффекте последнего [63–65]. По сравнению с другими ингибиторами кальциневрина, воклоsporин обладает лучшими фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками [66]; его применение особенно показано у пациентов с ВН с выраженной протеинурией, включая мембранозный (класс V) и диффузный пролиферативный нефрит (класс IV), осложненный нефротическим синдромом, но препарат следует назначать с осторожностью у пациентов с нарушением клубочковой фильтрации (скорость клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин). Имеются данные об эффективности воклоспорина в отношении экстраренальных проявлений СКВ, в первую очередь гематологических.

Прогресс фундаментальных исследований, способствующих лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии СКВ, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [44, 67–73], направленных на блокирование широкого спектра молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета: цитокины и ИФН типа I, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, модулирующие активность цитокинов и иммунометаболических процессов в клетках иммунной

системы, патологическую активацию В-клеток и плазматических клеток (табл. 1). Специальные исследования посвящены изучению возможностей трансплантации аутологических и мезенхимальных стволовых клеток, активации Т-регуляторных (reg.) клеток, CAR-T (chimeric antigen receptor T cells) – клеточной терапии. В настоящее время разработку новых подходов к лечению СКВ

посвящено более 400 РПКИ. Следует особо подчеркнуть, что материалы клинических исследований, касающихся эффективности фармакотерапии, имеют не только важное клиническое значение для улучшения исходов у пациентов с СКВ, но и позволяют расширить представления об истинном значении тех или иных иммунопатологических механизмов в патогенезе заболевания.

**Таблица 1.** Результаты основных клинических исследований «таргетных» препаратов при СКВ

Препарат (мишени)	Механизм действия	Характеристика исследования	Статус	Результаты и комментарии
<b>В-клетки</b>				
Ритуксимаб (Rituximab)	МАТ к С20	РПКИ фазы II и III (EXPLORER, LUNAR) Открытые исследования и регистры	Завершены РПКИ (фазы II и III)	Отсутствие эффекта по данным РПКИ [74, 75]; высокая эффективность по данным открытых исследований и регистров [76, 77]; включен в рекомендации по лечению СКВ [49–51]
Обинутузумаб (Obinutuzumab)	МАТ к С20	РПКИ фазы II (NOBILITY), фазы III (REGENCY)	Завершено РПКИ (фаза II)	Более высокая частота полного почечного ответа по сравнению с плацебо; хороший профиль безопасности [78]
Окрелизумаб (Ocrelizumab)	МАТ к С20 В-клеток	Фаза III	Нет данных	Исследование остановлено по соображениям безопасности и увеличения риска НЛР [79]
Эпратузумаб (Epratuzumab)	МАТ к С22 В-клеток	Фаза III	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта по первичной конечной точке [80]
Атацицепт (Atacicept)	Ингибиторы BAFF-APRIL	Фаза IIb/III	Нет данных	Исследование остановлено из-за инфекционных осложнений [81, 82]
Табалумаб (Tbalumab)	МАТ к С22 В-клеток	Фаза III (ILLUMINATE)	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [83]
Блисиммод (Blisibimod)	Ингибитор BAFF	Фаза III	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [84]
Телитацицепт (Talitacicept)	Ингибиторы BAFF-APRIL	Фаза II Фаза III	Завершена	Эффективность по индексу SRI-4 [85, 86]
<b>Интерферон типа I</b>				
Анифролумаб (Anifrolumab)	МАТ к IFNAR, субъединица 2	РПКИ фазы II и III (MUSE, TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LN)	Регистрация	Эффективность по индексам BICLA, SRI-4, снижение счета CLASI; стойкое снижение дозы ГК [87–91]
ИФН-α киноид (IFN-α kinoid)	Инактивированный ИФН-α2b, конъюгированный с белком-носителем	РПКИ фазы II	Фаза IIb	Динамика ИФН-автографа и индекса BICLA (36 недель) [92]
<b>Молекулы, участвующие в ко-стимуляции</b>				
Абатацепт (Abatacept)	Ингибитор ко-стимуляции CD28-CD80/86	РПКИ (фазы IIb, II/III)	Нет данных	Отсутствие эффекта при СКВ без поражения почек и ВН [93–95]
Дапиролизумаб (Dapirolizumab)	PEG Fab фрагмент МАТ к CD40L	РПКИ (фаза II)	РПКИ фазы III (PHOENYCS GO)	Снижение активности СКВ [96]
<b>Цитокины</b>				
Белимумаб (Belimumab)	МАТ к BAFF	РПКИ (BLISS-52 BLISS-76; BLISS-LN) (фазы II и III)	Регистрация	Эффективность при СКВ у взрослых и детей [97–101], включая волчаночный нефрит [102–105], в комбинированной терапии с РТМ, стероид-сберегающее действие, способность предотвращать необратимое поражение внутренних органов
Сирукумаб (Sirukumab)	МАТ к ИЛ-6	РПКИ (фаза II)	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [106]
Тоцилизумаб (Tocilizumab)	МАТ к ИЛ-6 рецепторам	РПКИ (фаза II)	Нет данных	Исследование остановлено из-за развития НЛР [107, 108]
Устекинумаб (Ustekinumab)	МАТ к ИЛ-12/ИЛ-23	РПКИ (фаза III)	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [109–111]
Секукинумаб (Secukinumab)	МАТ к ИЛ-17A	РПКИ (фаза III)	Нет данных	РПКИ фазы III при активном ВН продолжается [112]
Гуселькумаб (Guselkumab)	МАТ к ИЛ-23	РПКИ (фаза II)	Нет данных	РПКИ фазы II при активном ВН продолжается [113]
AMG 811	МАТ к ИФН-γ	РПКИ (фаза I и II)	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [114, 115]

Препарат (мишени)	Механизм действия	Характеристика исследования	Статус	Результаты и комментарии
<b>Дендритные клетки</b>				
ВВВ059	МАТ к антигену 2 дендритных клеток	РПКИ (LILAC) фазы II	РПКИ фазы III [116, 117]	Зависимая от дозы эффективность [118, 119]
Даксдилимаб (Daxdilimab)	МАТ к иммуноглобулиноподобному транскрипту – 7 дендритных клеток	РПКИ фазы II	Нет данных	Нет данных
<b>Плазматические клетки</b>				
Бортезомиб (Bortezomib)	Ингибитор протеосом	Нет данных	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [120, 121]
Даратумумаб (Daratumumab)	МАТ к CD38 (мембранный белок плазматических клеток)	Описание случаев	Нет данных	Деплеция плазматических клеток, ассоциирующаяся с развитием ремиссии (n=2) [122]
<b>Имуноглобулин E</b>				
Омализумаб (Omalizumab)	МАТ к IgE	РПКИ фазы II (STOP LUPUS)	Нет данных	Снижение активности СКВ [123]
<b>Сигнальные молекулы и факторы транскрипции</b>				
Барicitиниб (Baricitinib)	Ингибитор JAK1/2	РПКИ фаз II и III (SLE-BRAVE-1 and II)	Фаза III [124–126]; программа прекращена	Эффективность по индексу SRI-4 и достижению низкой активности (фаза II) [127]; отсутствие эффекта (SLE-BRAVE-II)
Тофациитиниб (Tofacitinib)	Ингибитор JAK1/2/3	РПКИ фазы IIb/IIa	Нет данных	Хороший профиль безопасности, положительный эффект на иммунометаболические параметры [128]
Деукравацитиниб (Deucravacitinib)	Ингибитор TYK2	РПКИ (PAISLEY) фазы II	РПКИ фазы III	Зависимый от дозы эффект в отношении активности (индексы SRI-4, BICLA LLDAS, CLASI-50) [129]
Фенебрутиниб (Fenebrutinib)	Ингибитор Брутон-киназы	РПКИ фазы II	Нет данных	Отсутствие эффекта в отношении первичных конечных точек (SRI-4) [130]
Воклоспорин (Voclosporin)	Ингибитор кальциневрина	РПКИ фаз II и III (AURA-LV, AURORA 1 и AURORA 2)	Фаза III [131]	В комбинации ММФ превосходит плацебо (ММФ+ГК) и стандартную терапию в отношении почечного ответа [63–65]
Ибердомид (Iberdomid)	Целеброн лиганд, ингибирующие факторы транскрипции IKZF1 и IKZF3	РПКИ фазы II	Нет данных	Зависимый от дозы эффект в отношении индекса CLASI и общего состояния по мнению врача [132]
<b>Иммунные комплексы</b>				
RSLV-132	Fc-фрагмент IgG-РНКазы	Фаза Ib	Нет данных	Снижение значений индекса SLEDAI (44%), контроль (33%); низкая частота НЛР [133, 134]

**Примечание:** МАТ – моноклональное антитело; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; СКВ – системная красная волчанка; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; SRI-4 – Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; BICLA – BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) based combined lupus assessment; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; ГК – глюкокортикоиды; ИФН – интерферон; ВН – волчаночный нефрит; РТМ – ритуксимаб; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; ММФ – микофенолата мофетил; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СКВ [135], разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающие истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток, представляет особый интерес [77, 135–138]. К ним относятся моноклональные антитела (МАТ) к CD20: ритуксимаб (РТМ) и др.; МАТ к другим В-клеточным мембранным молекулам; МАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; низкомолекулярные ингибиторы протеосом, элиминирующие плазматические клетки; ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих функцию В-клеток. РТМ официально зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА) и АНЦА-ассоциированных васкулитов и, несмотря на отрицательные результаты РПКИ, с успехом применяется в клинической практике (off label) и включен в рекомендации по лечению пациентов с СКВ. В многочисленных клинических исследованиях

и материалах регистров была продемонстрирована эффективность терапии РТМ при СКВ, «рефрактерных» к предшествующей иммуносупрессивной терапии, включая ВН, гематологические (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения) и нейropsychические проявления, АФС (в том числе катастрофический), синдром активации макрофагов, легочные геморрагии, миокардит [77]. Хотя согласно современным стандартам, РТМ применяется главным образом в качестве препарата «третьей» линии у пациентов с «резистентным» течением СКВ, недавно были получены данные о более высокой эффективности РТМ при раннем назначении, чем при наличии «рефрактерности» к предшествующей иммуносупрессивной терапии [139]. Учитывая данные, свидетельствующие о связи между клинической эффективностью РТМ с длительностью и выраженностью деплеции В-клеток [140], представляет интерес применение препарата обинутузумаб (obinutuzumab), представляющего собой гуманизуированные МАТ типа II

к CD20, которые обладают более выраженной цитотоксической активностью в отношении В-клеток по сравнению с РТМ [141]. Данные РПКИ фазы II (NOBILITY) свидетельствуют об эффективности обинтузумаба (полный почечный ответ – 35% против 23% в группе плацебо) у пациентов с СКВ [78].

Важным достижением фармакотерапии СКВ явилась разработка препарата белимумаб (БЛМ), представляющего собой человеческие мАТ (IgG1 $\lambda$ ) к BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), который является первым «таргетным» ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ [142–144]. Напомним, что BAFF, известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator) относится к числу важных медиаторов «цитокиновой» регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [145, 146]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с соответствующими клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности. Длительное применение БЛМ при СКВ (в том числе у пациентов детского возраста) способствует достижению и поддержанию ремиссии (в том числе при «рефрактерном» течении заболевания), снижает риск необратимых органных повреждений, позволяет вести пациентов на минимальной поддерживающей дозе ГК [144, 147]. В программе BLISS-76, результаты которой послужили основанием для регистрации БЛМ для лечения СКВ у взрослых, принимали участие Российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль). Разработана подкожная (п/к) форма БЛМ, не уступающая по эффективности внутривенной (в/в), но позволяющая улучшить приверженность пациентов к терапии [97, 148]. Недавно получены данные об эффективности БЛМ у пациентов с волчаночным нефритом [103–105]. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно, получившего название «В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия» [149, 150], теоретическим обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов. Так, по данным РПКИ фазы II (BEAT-LUPUS), в которое вошли пациенты с СКВ, рефрактерные стандартной терапии, получавшие РТМ, а затем рандомизированные на 2 группы (1:1) – БЛМ и ПЛ, – в группе комбинированной терапии отмечено статистически значимое снижение концентрации анти-нДНК ( $p < 0,001$ ) и риска тяжелых обострений (BLAG-2004A) ( $HR = 0,27$ ;  $p < 0,033$ ) [151]. Однако предварительные результаты РПКИ (фаза III) BLISS-BELIEVE свидетельствуют об отсутствии преимущества комбинированной терапии РТМ и БЛМ по сравнению со стандартной терапией СКВ [152].

Важными компонентами патогенеза СКВ являются длительно живущие аутореактивные плазматические клетки (ПЛ), резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии [153]. Получены предварительные данные об эффективности ингибитора протеосом бортезомиба при «резистентном» ВН [120, 121], механизм действия которого направлен на элиминацию плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела, блокирование Т-клеточного иммунного ответа и ИФН-индуцированной сигнализации, опосредованной Toll-подобными рецепторами, экспрессирующимися на дендритных клетках (ДК). К не-

достаткам терапии бортезомибом следует отнести развитие гипогаммаглобулинемии, диктующей необходимость проведения заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином, а также тяжелой периферической нейропатии. Другой подход к элиминации плазматических клеток связан с применением мАТ к CD38 (мембранный белок плазматических клеток) – даратумумаба (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных плазматических клеток у пациентов с множественной миеломой [154]. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих плазматических клеток, продемонстрирована у 2 пациентов с критическим течением СКВ [122].

Новое направление лечения СКВ связано с использованием CAR-T-клеточной терапии [155]. Напомним, что химерный антигенный рецептор состоит из высокоаффинного антиген-связывающего домена мАТ, реагирующего с антигеном-мишенью, и Т-клеточного домена, индуцирующего трансдукционный сигнал, для элиминации клеток-мишеней, не экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости. В отличие от РТМ, вызывающего деплецию CD20 В-клеток, в качестве мишеней для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на всех стадиях созревания (от про-В-клеток до ранних плазмобластов). Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии продемонстрирована на экспериментальных моделях СКВ – мышах линий MRL и (NZBxNZW) F1 [156, 157]. Недавно представлены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентки с тяжелым рефрактерным ВН (класс IIIA), получавшей терапию ГК, высокими дозами ГК, ЦФ, ММФ, РТМ и БЛМ [158]. Однократная инфузия CD19 CAR-T-клеток ассоциировалась со снижением концентрации анти-дсДНК, нормализацией концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, снижением протеинурии и индекса SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

Среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза СКВ особое внимание привлечено к нарушениям регуляции синтеза ИФН типа I (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ) [159–161]. Среди более 100 генов, ассоциирующихся с развитием СКВ, более половины связаны с нарушением регуляции синтеза и сигнализации ИФН типа I. Ведущий механизм активации синтеза ИФН типа I при СКВ связан с нарушением клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и NETозу (neutrophil extracellular traps) клеток, приводящим к образованию «интерферогенных» иммунных комплексов (ИК), содержащих НК, НК-связывающие белки и АНА. В свою очередь НК и ИК, связываясь с TLR7 и TLR9, локализованными в эндосомах плазматоидных дендритных клеток (ДК), индуцируют синтез ИФН типа I (а также ИФН типа III). Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием мАТ, блокирующих активность рецепторов ИФН типа I [162–164]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ), представляющий собой человеческие мАТ к IgG1, блокирующие рецептор ИФН- $\alpha$  – IFNAR1 (Interferon Alpha and Beta Receptor Subunit 1) с высокой афинностью и специфичностью [91, 165, 166]. Программа клинических исследований АФМ при СКВ

включала РПКИ (MUSE, TULIP (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway)) [87–91]. Данные РПКИ свидетельствуют об эффективности АФМ при СКВ и подтверждают концепцию о существовании ИФН типа I опосредованного субтипа этого заболевания [167].

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK (Janus kinase) [168–170]. Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при СКВ является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-21, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др. [170, 171]. Продемонстрирована эффективность ингибитора JAK барицитиниба при синдроме Aicardi – Goutieres [172] и тофацитиниба при семейной ознобленной (chilblain) волчанке [173, 174], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of Interferon Genes). Предварительные результаты свидетельствуют о быстрой положительной динамике клинических проявлений артрита и кожной сыпи у пациентов с СКВ на фоне лечения тофацитинибом [175]. В РКИ (фаза II) у пациентов с СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов на фоне лечения барицитинибом продемонстрирована положительная динамика поражения кожи и/или артрита по сравнению с ПЛ ( $p=0,04$ ) и индекса SRI-4 (SLE Responder Index), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B и показателей PGA (Physician's Global Assessment) ( $p=0,02$ ) [127]. В РПКИ фазы I отмечены хороший профиль безопасности терапии тофацитинибом и положительное влияние на некоторые кардиометаболические (концентрация липопротеина высокой плотности, эфлюкс холестерина, жесткость сосудистой стенки, эндотелий-зависимая вазодилатация) и иммунологические (подавление экспрессии генов ИФН типа I, уровня гранулоцитов низкой плотности и циркулирующих NETs) [128].

Другое направление фармакотерапии СКВ связано с применением МАТ к общей (p40) субъединице «провоспалительных» цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23 – устекинумаба. Получены многочисленные данные, свидетельствующие об участии ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17 в патогенезе СКВ, связанной с активацией Th1- и Th2-клеток и гиперпродукцией аутоантител В-клетками [176]. По данным РКИ фазы II, лечение устекинумабом приводило к достоверному снижению активности СКВ (индекс SRI-4) [109, 110], что, однако, не нашло подтверждения в РПКИ фаза III [111]. Поэтому, дальнейшие испытания этого препарата при СКВ были остановлены.

Нарушение синтеза ИЛ-2 вносит вклад в нарушение иммунорегуляции при СКВ [177]. Введение ИЛ-2 в низких дозах пациентам с СКВ приводит к сдвигу баланса Т-клеток от эффекторного (Th17-клетки, Т-фолликулярные хелперные клетки) к Т-регуляторному фенотипу (Т-рег. клетки) [178, 179] и ассоциируется с развитием ремиссии при СКВ [180–182]. По данным РПКИ, в которое были включены пациенты с активной СКВ, лечение низкими дозами ИЛ-2 ассоциируется со статистически значимой положительной динамикой индекса SRI-4. Полная ремиссия отмечена у 53,85% (7 из 13) пациентов с ВН и 16,67% (2 из 12) в группе плацебо ( $p=0,036$ ). Клинический эффект ассоциировался с экспансией Т-рег. и ЕК (естественных киллерных) клеток [182].

Для лечения резистентных форм ВН используют клеточные технологии, включая трансплантацию ауто-

логичных гемопоэтических стволовых клеток (АГСТ) [183] и мезенхимальных стволовых клеток (МСТ) [184]. Эффективность трансплантации АГСТ при ВН, связанная с элиминацией аутореактивных клеток памяти и восстановлением адаптивного иммунного ответа [185], продемонстрирована в серии недавних исследований [186–188]. МСТ – плюрипотентные клетки, присутствующие в различных органах и тканях [189], обладают иммуномодулирующей, противовоспалительной и антипролиферативной активностью, проявляющиеся подавлением пролиферации ЕК-клеток и дендритных клеток, цитотоксической активности Т-клеток, созревания и синтеза антител В-клетками, ингибированием синтеза цитокинов (фактора некроза опухоли, ИФН и др.) [190, 191]. Однако, по данным РПКИ, введение пуповинных МСТ пациентам с ВН не ассоциировалось с более высокой частотой развития ремиссии по сравнению с плацебо [192].

Значение активации системы комплемента, связанного с формированием иммунных комплексов (ИК) в развитии СКВ, не вызывает сомнения [193]. Поэтому изучение эффективности препарата экулизумаба, представляющего собой МАТ, блокирующие C5a-компонент комплемента (анафилоксин) [194], теоретически хорошо обоснованно. По данным систематического обзора [195], у 30 пациентов с ВН, осложненным тромботической микроангиопатией, эффективность терапии составила 93%, причем 46% смогли отменить препарат через 7 месяцев. Имеются данные об эффективности экулизумаба у пациентов с ВН без поражения почек [196].

В конце 2020 г. инфекция SARS-CoV-2 (severe acute respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), поразила более 130 млн человек и привела более чем к 3 млн летальных исходов. Нарушение врожденного и приобретенного иммунитета, характерное для СКВ, потенциально может увеличивать риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, особенно в связи с приемом ГК и РТМ [197–199]. Кроме того, развитие COVID-19 и постковид-19 синдрома (post-COVID-19 syndrome) сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических (лихорадка, усталость, депрессия, выпадение волос, головные боли, когнитивные нарушения, миалгии, артралгии и др.) [199, 200] и лабораторных нарушений («волчаночные» аутоантитела) [201, 202], что может привести к гипердиагностике СКВ и, следовательно, к неоправданному назначению противовоспалительной терапии.

Таким образом, проблема фармакотерапии СКВ (табл. 2) продолжает оставаться одной из центральных в современной ревматологии и для ее решения необходима интенсификация клинических и научных исследований [205].

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).*



Таблица 2. Возможности фармакотерапии СКВ [39, 44, 45, 49–53, 56, 71, 73, 203, 204]

Проявления	Терапия		
	Ранняя	Поддерживающая	Рефрактерность
	Отказ от курения; профилактика коморбидных заболеваний и факторов риска обострений		
Все пациенты с СКВ	Гидрохлорохин	Гидрохлорохин	Гидрохлорохин
	Глюкокортикоиды	Глюкокортикоиды (низкие дозы)	Глюкокортикоиды (пульс-терапия)
	Витамин D	Витамин D	Витамин D
Поражение суставов	Метотрексат	Метотрексат	Белимумаб
	Азатиоприн	Азатиоприн	Анифролумаб
	Микофенолата мофетил	Микофенолата мофетил	Лефлуномид
Поражение кожи и слизистых	Метотрексат	Метотрексат	Ингибиторы JAK
	Азатиоприн	Азатиоприн	мАТ к CD40L
	Микофенолата мофетил	Микофенолата мофетил	Дапсон
Гематологические нарушения (цитопении)	Метотрексат	Метотрексат	Талидомид
	Азатиоприн	Азатиоприн	Ритуксимаб
	Микофенолата мофетил	Микофенолата мофетил	Циклофосфамид
Поражение почек	Ппульс-терапия метилпреднизолоном	Азатиоприн	Циклоспорин
	Циклофосфамид	Микофенолата мофетил	Анифролумаб
	Микофенолата мофетил	Белимумаб	мАТ к CD40L
	Белимумаб	Воклоспорин	Обинутузумаб
	Воклоспорин	Лефлуномид	Вклоспорин
	Обинутузумаб		Ингибиторы JAK
Антифосфолипидный синдром	Низкие дозы аспирина	Антагонисты витамина К (стандартная гипокоагуляция)	Внутривенный иммуноглобулин
	Низкомолекулярный гепарин	Низкие дозы аспирина	Ритуксимаб
		Низкомолекулярный гепарин (стандартные дозы)	Внутривенный иммуноглобулин
		Плазмаферез	
		мАТ к C5a	

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; JAK – Janus kinase; мАТ – моноклональное антитело

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365(22):2110–2121. doi: 10.1056/NEJMr1100359
2. 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
3. Norman RA. The History of lupus erythematosus and discoid lupus: From Hippocrates to the present. *Lupus Open Access.* 2016;1(1):102.
4. Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Arch Derm Syphilol.* 1872;4:36–78.
5. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci.* 1895;110:629–646.
6. Sequeira JH, Balean H. Lupus erythematosus: A clinical study of seventy-one cases. *Br J Dermatol.* 1902;14:367–379.
7. Libman E, Sachs B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Inter Med.* 1924;33:701–737.

8. Baehr G, Klemperer P, Chifrin A. Diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. *Trans Assoc Am Phys.* 1935;50:139-155.
9. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements; "tart" cell and "L.E." cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1948 Jan 21;23:25-28.
10. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive test for syphilis: Presentations five cases. *Ann Intern Med.* 1952;37:559-565.
11. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.)].
12. Тареев ЕМ, Виноградова ОМ, Насонова ВА, Гусева НГ. Коллагенозы. М.; 1965. [Tareev EM, Vinogradova OM, Nasonova VA, Guseva NG. Collagenoses. Moscow; 1965 (In Russ.)].
13. Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet.* 1951;2:755-758.
14. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus.* 1996;5(Suppl 1): S2-S3.
15. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: Overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001
16. Almeida-Brasil CC, Hanly JG, Urowitz M, Clarke AE, Ruiz-Irastorza G, Gordon C, et al. Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):370-378. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221295
17. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24:181-197.
18. Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. *Ann Intern Med.* 1952;36:1-38.
19. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: Revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29(10):1155-1167. doi: 10.1177/0961203320930099
20. Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Couser WG. Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet.* 1976;ii:163-166.
21. Scheinberg M. The history of pulse therapy in lupus nephritis (1976–2016). *Lupus Science Medicine.* 2016;3:e000149. doi: 10.1136/lupus-2016-000149
22. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizue-ta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *J Clin Med.* 2020;9(9):2709. doi: 10.3390/jcm9092709
23. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reáte-gui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000590. doi: 10.1136/lupus-2021-000590
24. Osborne ED, Jordon JW, Hoak FC, Pschierer FJ. Nitrogen mustard therapy in cutaneous blastomatous disease. *JAMA.* 1947;135: 1123-1128.
25. Alekberova ZS, Parfanovich MI, Nasonova VA, Zhdanov VM. Molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arch Virol.* 1975;47(2):109-121. doi: 10.1007/BF01320551
26. Iwata S, Tanaka Y. Association of viral infection with the development and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:849120. doi: 10.3389/fmed.2022.849120
27. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6
28. Gupta S, Kaplan MJ. Bite of the wolf: innate immune responses propagate autoimmunity in lupus. *J Clin Invest.* 2021;131(3): e144918. doi: 10.1172/JCI144918
29. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(10):565-579. doi: 10.1038/s41584-020-0480-7
30. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
31. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 5):v4-v11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379
32. Johnson SR, Brinks R, Costenbader KH, Daikh D, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1333-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217162
33. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smol-len J, et al.; Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):428-438. doi: 10.1002/acr.23292
34. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev.* 2019:102400. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400
35. Aringer M, Costenbader K, Dörner T, Johnson SR. Advances in SLE classification criteria. *J Autoimmun.* 2022:102845. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102845
36. Sciascia S, Roccatello D, Radin M, Parodis I, Yazdany J, Pons-Estel G, et al. Differentiating between UCTD and early-stage SLE: From definitions to clinical approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(1):9-21. doi: 10.1038/s41584-021-00710-2
37. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
38. Choi MY, Costenbader KH. Understanding the concept of pre-clinical autoimmunity: Prediction and prevention of systemic lupus erythematosus: Identifying risk factors and developing strategies against disease development. *Front Immunol.* 2022;13:890522. doi: 10.3389/fimmu.2022.890522
39. Aringer M, Alarcón-Riquelme ME, Clowse M, Pons-Estel GJ, Vital EM, Dall'Era M. A glimpse into the future of systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221086719. doi: 10.1177/1759720X221086719
40. Barturen G, Babaei S, Català-Moll F, Martínez-Bueno M, Makowska Z, Martorell-Marugán J, et al. Integrative analysis reveals a molecular stratification of systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):1073-1085. doi: 10.1002/art.41610
41. Sandling JK, Pucholt P, Hultin Rosenberg L, Farias FHG, Kozyrev SV, Eloranta ML, et al. Molecular pathways in patients with systemic lupus erythematosus revealed by gene-centred DNA sequencing. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):109-117. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218636
42. Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev.* 2019;18(10):102361. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102361
43. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
44. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):146-157. doi: 10.1038/s41584-021-00739-3

45. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
46. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-2358. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
47. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reátegui-Sokolova C, Pons-Estel GJ, van Vollenhoven RF, Bertsias G, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000542. doi: 10.1136/lupus-2021-000542
48. Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ, Шкиреева СЮ, Насонов ЕЛ. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):218-221. [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, Kireeva SYu, Nasonov EL. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):218-221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221
49. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
50. Gordon C, Amisssah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
51. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al.; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) and Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549-1557. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
52. 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
53. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
54. Решетняк ТМ, Нурбаева КС. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):708-715. [Reshetnyak TM, Nurbayeva KS. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):708-715 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-708-715
55. Yavne Y, Edel Y, Berman J, Eviatar T, Shepshelovich D. Quality evaluation of the underlying evidence in the updated treatment recommendations for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):240-248. doi: 10.1093/rheumatology/keab306
56. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
57. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Hoi A, Luo SF, Wu YJ, Chen YH, et al.; Asia-Pacific Lupus Collaboration. 'Not at target': Prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus – a multinational observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):70. doi: 10.1186/s13075-022-02756-3
58. Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):207-216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa267
59. Singh RR, Yen EY. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus*. 2018;27(10):1577-1581. doi: 10.1177/0961203318786436
60. Shin JI, Li H, Park S, Yang JW, Lee KH, Jo Y, et al. Induction and maintenance treatment of lupus nephritis: A comprehensive review of meta-analyses. *J Clin Med*. 2022;11(2):343. doi: 10.3390/jcm11020343
61. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):429-438. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010
62. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis: Current paradigms and emerging strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):241-247. doi: 10.1097/BOR.0000000000000381
63. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlín J, Romero-Diaz J, et al.; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025
64. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2070-2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X
65. Arriens C, Polyakova S, Adzerikho I, Randhawa S, Solomons N. OP0277 AURORA phase 3 study demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis (LN). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:172.2-172.3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5010
66. Sin FE, Isenberg D. An evaluation of voclosporin for the treatment of lupus nephritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(14):1613-1621. doi: 10.1080/14656566.2018.1516751
67. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):311-321. [Nasonov EL, Soloviev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-321 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
68. Yavuz S, Lipsky PE. Current status of the evaluation and management of lupus patients and future prospects. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:682544. doi: 10.3389/fmed.2021.682544
69. Allen ME, Rus V, Szeto GL. Leveraging heterogeneity in systemic lupus erythematosus for new therapies. *Trends Mol Med*. 2021;27(2):152-171. doi: 10.1016/j.molmed.2020.09.009
70. Idborg H, Oke V. Cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus: Value for diagnosis and drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11327. doi: 10.3390/ijms222111327
71. Arora S, Rovin BH. Expert perspective: An approach to refractory lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(6):915-926. doi: 10.1002/art.42092
72. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bor-toluzzi A, et al. One year in review 2022: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):4-14. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/nolysy
73. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: New drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
74. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-

- severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-233. doi: 10.1002/art.27233
75. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
  76. Rydén-Aulin M, Voumpas D, Bultink I, Callejas Rubio JL, Caminal-Montero L, Castro A, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000163. doi: 10.1136/lupus-2016-000163
  77. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
  78. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920
  79. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: Results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2368-2379. doi: 10.1002/art.38037
  80. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczynski P, et al.; EMBODY Investigator Group. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: Results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):362-375. doi: 10.1002/art.39856
  81. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, et al.; ADDRESS II Investigators. Efficacy and safety of atacicept in patients with systemic lupus erythematosus: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm, phase IIb study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(2):266-276. doi: 10.1002/art.40360
  82. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, Copt S, Hillson J, Ramos E, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: Results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R33. doi: 10.1186/ar3738
  83. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, Furie RA, Stohl W, Morgan-Cox M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):332-340. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207654
  84. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, Kalunian KC, Wofsy D, Martin RS. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):883-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213032
  85. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885610>
  86. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082416>
  87. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian K, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219.
  88. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
  89. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):816-825. doi: 10.1002/art.41598
  90. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):496-506. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221478
  91. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
  92. Houssiau FA, Thanou A, Mazur M, Ramittere E, Gomez Mora DA, Misterska-Skora M, et al. IFN- $\alpha$  kindin in systemic lupus erythematosus: Results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):347-355. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216379
  93. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: Results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3077-3087. doi: 10.1002/art.27601
  94. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: A twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):379-389. doi: 10.1002/art.38260
  95. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(4):493-499. doi: 10.1517/13543784.2016.1154943
  96. Furie RA, Bruce IN, Dörner T, Leon MG, Leszczynski P, Urowitz M, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5397-5407. doi: 10.1093/rheumatology/keab381
  97. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168-1178. doi: 10.1002/art.24699
  98. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-3930. doi: 10.1002/art.30613
  99. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
  100. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Cheng-Chung Wei J, Tegzova D, Stohl W, Acayaba de Toledo R, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Rheumatol.* 2021:e122-e130. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30355-6
  101. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups.

- Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: Combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
102. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
  103. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022;101(2):403-413. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.027
  104. Shrestha S, Budhathoki P, Adhikari Y, Marasini A, Bhandari S, Mir WAY, et al. Belimumab in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(12):e20440. doi: 10.7759/cureus.20440
  105. Plüß M, Piantoni S, Tampe B, Kim AHJ, Korsten P. Belimumab for systemic lupus erythematosus – Focus on lupus nephritis. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;2072143. doi: 10.1080/21645515.2022.2072143
  106. Rovin BH, van Vollenhoven RF, Aranow C, Wagner C, Gordon R, Zhuang Y, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of treatment with sirukumab (CNTO 136) in patients with active lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2174-2183. doi: 10.1002/art.39722
  107. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takeda K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: Data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542-552. doi: 10.1002/art.27221
  108. Wallace DJ, Strand V, Merrill JT, Posa S, Spindler AJ, Eimon A, et al. Efficacy and safety of an interleukin 6 monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus: A phase II dose-ranging randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):534-542. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209668
  109. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: Results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330-1339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32167-6
  110. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Lipsky P, Fei K, Gordon RM, et al. Maintenance of efficacy and safety of ustekinumab through one year in a phase II multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(5):761-768. doi: 10.1002/art.41179
  111. van Vollenhoven RF, Kalunian KC, Dörner T, et al. Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 07 July 2022. doi: 10.1136/ard-2022-222858
  112. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181762>.
  113. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04376827>.
  114. Boedigheimer MJ, Martin DA, Amoura Z, Sánchez-Guerrero J, Romero-Díaz J, Kivitz A, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AMG 811, an anti-interferon- $\gamma$  monoclonal antibody, in SLE subjects without or with lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000226. doi: 10.1136/lupus-2017-000226
  115. Werth VP, Fiorentino D, Sullivan BA, Boedigheimer MJ, Chiu K, Wang C, et al. Brief report: Pharmacodynamics, safety, and clinical efficacy of AMG 811, a human anti-interferon- $\gamma$  antibody, in patients with discoid lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):1028-1034. doi: 10.1002/art.40052
  116. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847598>
  117. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895241>.
  118. Werth V, Furie R, Romero-Díaz J, Navarra S, Kalunian K, van Vollenhoven R, et al. BII059. A humanized monoclonal antibody targeting blood dendritic cell antigen 2 on plasmacytoid dendritic cells, shows dose-related efficacy in a phase 2 study in participants with active cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/biib059-a-humanized-monoclonal-antibody-targeting-blood-dendritic-cell-antigen-2-on-plasmacytoid-dendritic-cells-shows-dose-related-efficacy-in-a-phase-2-study-in-participants-with-active-cutaneous> (Accessed: 11th July 2022).
  119. Furie R, Werth VP, Merola JF, Stevenson L, Reynolds TL, Naik H, et al. Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1359-1371. doi: 10.1172/JCI124466
  120. Zhang H, Liu Z, Huang L, Hou J, Zhou M, Huang X, et al. The short-term efficacy of borteozomib combined with glucocorticoids for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*. 2017;26(9):952-958. doi: 10.1177/0961203316686703
  121. Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J, Jatem E, Salcedo MT, Agraz I, et al. Efficacy and safety of borteozomib in refractory lupus nephritis: A single-center experience. *Lupus*. 2020;29(2):118-125. doi: 10.1177/0961203319896018
  122. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325
  123. Hasni S, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Joyal E, et al. Safety and tolerability of omalizumab: A randomized clinical trial of humanized anti-IgE monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1135-1140. doi: 10.1002/art.40828
  124. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843125>.
  125. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616964>.
  126. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616912>.
  127. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-231. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
  128. Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Carlucci PM, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2021;12(1):3391. doi: 10.1038/s41467-021-23361-z
  129. Morand E, Pike M, Merrill JT, van Vollenhoven R, Werth VP, Hobar C, et al. LB0004 Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric Tyk2 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: A phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:209. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.5020a
  130. Isenberg D, Furie R, Jones NS, Guibord P, Galanter J, Lee C, et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: Results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1835-1846. doi: 10.1002/art.41811
  131. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021499>.
  132. Furie RA, Hough DR, Gaudy A, Ye Y, Korish S, Delev N, et al. Iberdomide in patients with systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, phase 2a study. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000581. doi: 10.1136/lupus-2021-000581

133. Burge DJ, Eisenman J, Byrnes-Blake K, Smolak P, Lau K, Cohen SB, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RSLV-132, an RNase-Fc fusion protein in systemic lupus erythematosus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lupus*. 2017;26(8):825-834. doi: 10.1177/0961203316678675
134. Burge D, Doedens J, Eisenman J, Elkon K, Gabel C, Posada J. THU0293 Safety, pharmacokinetics, enzyme activity, and immunogenicity of RSLV-132, a novel RNase fusion protein developed to reduce RNA-containing immune complexes in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:292-293. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.2744
135. Szelinski F, Lino AC, Dörner T. B cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34(2):125-132. doi: 10.1097/BOR.0000000000000865
136. Piantoni S, Korsten P. Rituximab—a B cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1752-1755. doi: 10.1093/rheumatology/keac095
137. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman 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
138. Atisha-Fregoso Y, Toz B, Diamond B. Meant to B: B cells as a therapeutic target in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2021;131(12):e149095. doi: 10.1172/JCI149095
139. Fernández González R, Abida R, Gisca E, Duarte L, Isenberg DA. Can we predict if patients with SLE will require more than one cycle of rituximab? *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1892-1899. doi: 10.1093/rheumatology/keab527
140. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502-1509. doi: 10.2215/CJN.01070118
141. Marinov AD, Wang H, Bastacky SI, van Puijenbroek E, Schindler T, Speziale D, et al. The type II anti-CD20 antibody obinutuzumab (GA101) is more effective than rituximab at depleting B cells and treating disease in a murine lupus model. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):826-836. doi: 10.1002/art.41608
142. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
143. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН, Соловьев СК. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):13-19. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, Stanislav ML, Solovoyov SK. Belimumab: Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
144. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Ли́ла АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
145. Smulski CR, Eibel H. BAFF and BAFF-Receptor in B cell selection and survival. *Front Immunol*. 2018;9:2285. doi: 10.3389/fimmu.2018.02285
146. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-373. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
147. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD010668. doi: 10.1002/14651858.CD010668.pub2
148. Poh YJ, Baptista B, D'Cruz DP. Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: A review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(10):925-938. doi: 10.1080/1744666X.2017.1371592
149. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303
150. Bela MM, Espinosa G, Cervera R. Next stop in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: B-cell targeted combined therapy. *Lupus*. 2021;30(1):134-140. doi: 10.1177/0961203320965707
151. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos LR, Muller P, Chowdhury K, et al.; BEAT-LUPUS Investigators. Effectiveness of belimumab after rituximab in systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(12):1647-1657. doi: 10.7326/M21-2078
152. Aranow C, Allaart C, Amoura Z, Bruce I, Cagnoli P, Furie R, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab (BEL) and rituximab (RTX) sequential therapy in patients with systemic lupus erythematosus: The phase 3, randomized, placebo-controlled BLISS-BELIEVE Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10).
153. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(3):170-178. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1
154. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-1219. doi: 10.1056/NEJMoa1506348
155. Orvain C, Boulch M, Bousso P, Allanore Y, Avouac J. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):1954-1965. doi: 10.1002/art.41812
156. Kansal R, Richardson N, Neeli I, Khawaja S, Chamberlain D, Ghani M, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med*. 2019;11(482):eaav1648. doi: 10.1126/scitranslmed.aav1648
157. Jin X, Xu Q, Pu C, Zhu K, Lu C, Jiang Y, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(8):1896-1903. doi: 10.1038/s41423-020-0472-1
158. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboutli S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2021;385(6):567-569. doi: 10.1056/NEJMc2107725
159. Crow MK, Olfertiev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
160. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
161. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270
162. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(9):1025-1041. doi: 10.1080/13543784.2020.1797677
163. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: A critical update. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3027-3037. doi: 10.1007/s10067-020-05526-1
164. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN $\alpha$ R MAbs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164
165. Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-

- interferon- $\alpha$  receptor 1 antibody. *MAbs*. 2015;7(2):428-439. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810
166. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261
167. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
168. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
169. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
170. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
171. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayama S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):133-145. doi:10.1038/s41584-021-00726-8
172. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-3052. doi: 10.1172/JCI98814
173. König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Cura Costa E, Tünger V, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):468-472. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841
174. Rodero MP, Frémond ML, Rice GI, Neven B, Crow YJ. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e75. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
175. You H, Zhang G, Wang Q, Zhang S, Zhao J, Tian X, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: The experience from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1441-1443. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215455
176. Bisoendial R, Lubberts E. A mechanistic insight into the pathogenic role of interleukin 17A in systemic autoimmune diseases. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:6600264. doi: 10.1155/2022/6600264
177. Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):283-294. doi: 10.1038/nri3823
178. He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016;22(9):991-993. doi: 10.1038/nm.4148
179. von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, Rose A, Klaus A, Alexander T, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1407-1415. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207776
180. Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E, Bertolo M, Rose A, Abdirama D, et al. Low-dose interleukin-2 therapy in refractory systemic lupus erythematosus: An investigator-initiated, single-centre phase 1 and 2a clinical trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e44-e54.
181. Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, Pham HP, Pitoiset F, El Soufi K, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):209-217. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214229
182. He J, Zhang R, Shao M, Zhao X, Miao M, Chen J, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):141-149. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215396
183. Huang X, Chen W, Ren G, Zhao L, Guo J, Gong D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):719-727. doi: 10.2215/CJN.10570918
184. Li W, Chen W, Sun L. An update for mesenchymal stem cell therapy in lupus nephritis. *Kidney Dis (Basel)*. 2021;7(2):79-89. doi: 10.1159/000513741
185. Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood*. 2009;113(1):214-223. doi: 10.1182/blood-2008-07-168286
186. Leng XM, Jiang Y, Zhou DB, Tian XP, Li TS, Wang SJ, et al. Good outcome of severe lupus patients with high-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: A 10-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):494-499.
187. Cao C, Wang M, Sun J, Peng X, Liu Q, Huang L, et al. Autologous peripheral blood haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: the observation of long-term outcomes in a Chinese centre. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):500-507.
188. de Silva NL, Seneviratne SL. Haemopoietic stem cell transplantation in Systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:59. doi: 10.1186/s13223-019-0373-y
189. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2011;20(1):5-14. doi: 10.3727/096368910X
190. Li J, Luo M, Li B, Lou Y, Zhu Y, Bai X, et al. Immunomodulatory activity of mesenchymal stem cells in lupus nephritis: Advances and applications. *Front Immunol*. 2022;13:843192. doi: 10.3389/fimmu.2022.843192
191. Zeng L, Yu G, Yang K, Xiang W, Li J, Chen H. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, and ankylosing spondylitis): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Stem Cells Int*. 2022;2022:9463314. doi: 10.1155/2022/9463314
192. Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1436-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211073
193. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A review of complement activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):16. doi: 10.1007/s11926-021-00984-1
194. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5). [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5) (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
195. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):245. doi: 10.1186/s12882-020-01888-5
196. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, McKenna N, Hall AE, Lightstone L, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2286-2288. doi: 10.1093/rheumatology/kev307
197. Spihlman AP, Gadi N, Wu SC, Moulton VR. COVID-19 and systemic lupus erythematosus: Focus on immune response and therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:589474. doi: 10.3389/fimmu.2020.589474

198. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
199. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
200. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
201. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):5417. doi: 10.1038/s41467-021-25509-3
202. Tamariz L, Bast E, Abad M, Klimas N, Caralis P, Palacio A. Post COVID-19 joint pain: Preliminary report of the relationship with antinuclear antibodies and inflammation. *J Med Virol*. 2022;94(8):3479-3481. doi: 10.1002/jmv.27753
203. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Lupus*. 2020;29(12):1571-1593. doi: 10.1177/0961203320950461
204. Erkan D. Expert perspective: Management of microvascular and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1780-1790. doi: 10.1002/art.41891
205. Gao Y, Wang Y, Li R, Zhou X. Comprehensive analysis of clinical trials registration for lupus nephritis therapy on ClinicalTrials.gov. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:680302. doi: 10.3389/fmed.2021.680302

**Насонов ЕЛ.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

**Соловьев С.К.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

**Аршинов А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-8163>