

Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра

Е.А. Насонов^{✉1,2}, Т.М. Решетняк¹, С.К. Соловьев¹, Т.В. Попкова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Иммуновоспалительные (аутоиммунные и аутовоспалительные) ревматические заболевания – не только весьма распространенные и тяжелые хронические воспалительные заболевания, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других заболеваний, связанных с развитием аутоиммунитета и/или аутовоспаления. Неконтролируемое воспаление, приводящее к гиперкоагуляции, составляет основу «тромбовоспаления» (thromboinflammation), которое рассматривается как универсальный патогенетический механизм органной патологии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, а также при COVID-19 (Coronavirus disease 2019) и атеросклеротическом поражении сосудов (атеротромбоз). Особенно важную роль тромбовоспалительные механизмы играют в развитии системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома, в изучение которых большой вклад внесли российские ревматологи под руководством академика Валентины Александровны Насоновой. Обсуждаются современные представления об общности патогенетических механизмов тромбовоспаления при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме, значение этих исследований в период пандемии COVID-19 и перспективы анти тромботической и противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, коронавирусная болезнь 2019, академик В.А. Насонова

Для цитирования: Насонов Е.А., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив. 2023;95(5):365–374. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202246

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: past, present, future

Evgeny L. Nasonov^{✉1,2}, Tatiana M. Reshetnyak¹, Sergey K. Solovyev¹, Tatiana V. Popkova¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Immune-inflammatory (autoimmune and autoinflammatory) rheumatic diseases are widespread severe chronic inflammatory diseases and also “models” for studying the fundamental mechanisms of pathogenesis and approach to pharmacotherapy of other diseases associated with autoimmunity and/or autoinflammation. Uncontrolled inflammation leading to hypercoagulation forms the basis of “thromboinflammation”, which is considered a universal pathogenetic mechanism of organ involvement in immune-inflammatory rheumatic diseases, as well as in COVID-19 and atherosclerotic vascular lesions (atherothrombosis). Thrombo-inflammatory mechanisms play a crucial role in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Russian rheumatology, under the leadership of academician Valentina Alexandrovna Nasonova, greatly contributed to the research of these disorders. This article addresses the current view about the overlapping pathogenetic mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the relevance of these studies during the COVID-19 pandemic, and the prospects for antithrombotic and anti-inflammatory therapy.

Keywords: immune-inflammatory rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, coronavirus disease 2019, academician Valentina A. Nasonova

For citation: Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(5):365–374. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202246

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Насонов Евгений Львович** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Решетняк Татьяна Магомедалиевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(495)109-29-10; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Соловьев Сергей Константинович – д-р мед. наук, проф., науч. консультант лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-5206-1732

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, нач. отд. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5793-4689

✉ **Evgeny L. Nasonov**. E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Tatiana M. Reshetnyak. ORCID: 0000-0003-3552-2522

Sergey K. Solovyev. ORCID: 0000-0002-5206-1732

Tatiana V. Popkova. ORCID: 0000-0001-5793-4689

Ревматология – бурно развивающаяся медицинская специальность, эффективно адаптирующая достижения и вносящая вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицинской науки [1]. Иммуновоспалительные (аутоиммунные и аутовоспалительные) ревматические заболевания (ИВРЗ) – не только весьма распространенные и тяжелые хронические воспалительные заболевания, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других заболеваний, связанных с развитием аутоиммунитета и/или аутовоспаления. Неконтролируемое воспаление, приводящее к гиперкоагуляции, составляет основу патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» (thromboinflammation) [2, 3], который рассматривается как универсальный патогенетический механизм органной патологии при ИВРЗ, а также при COVID-19 (Coronavirus disease 2019) и атеросклеротическом поражении сосудов (атеротромбозе) [3–5].

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – системное ИВРЗ, характеризующееся развитием аутоиммунных нарушений, проявляющихся гиперпродукцией антинуклеарных антител, участвующих в воспалительном повреждении внутренних органов и коморбидной патологии, в первую очередь атеросклеротическом поражении сосудов [6].

Начиная с 50-х годов XX в. в СССР изучение СКВ связано с именем академика Валентины Александровны Насоновой. В 1965 г. в монографии «Коллагенозы» (Е.М. Тарев, О.М. Виноградова, В.А. Насонова, Н.Г. Гусева), которая основана на уникальном собственном опыте, дается характеристика клинических проявлений СКВ и других системных заболеваний соединительной ткани [7]. В 1967 г. в докторской диссертации, а в последующем в монографии «Системная красная волчанка» [8] Валентина Александровна Насонова впервые представила основные критерии диагноза СКВ, одним из которых стал положительный антинуклеарный фактор, разработала классификацию течения и степеней активности СКВ, концепцию «подавляющей» и «поддерживающей» терапии глюкокортикоидами (ГК) и циклофосфамидом (ЦФ) при волчаночном нефрите. В.А. Насонова совместно с А.И. Сперанским и А.М. Покоренным [9] инициировали исследования по разработке методов иммунологической диагностики и биомаркеров СКВ, включающей определение антител к ДНК, другим аутоантигенам, белков системы комплемента и цитокинов. Валентина Александровна (совместно с З.С. Алекберовой) в содружестве с выдающимся отечественным вирусологом академиком В.М. Ждановым впервые в мире описали феномен молекулярной гибридизации РНК вируса кори и ДНК, выделенной из пораженных органов пациентов с СКВ [10], что в дальнейшем позволило обсуждать роль вирусной инфекции в этиологии СКВ.

СКВ является мультифакториальным полигенным заболеванием, рассматриваемым как прототип системной аутоиммунной патологии человека. Центральным механизмом иммунопатогенеза СКВ – нарушение иммунологической толерантности к ядерным аутоантигенам, связанное с патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета, включая поляризацию иммунного ответа по Th17 типу, дефектами Т регуляторных (T_{reg}) лимфоцитов, ведущих к гиперактивации аутореактивных В-клеток и плазматических клеток, синтезирующих широкий спектр «волчаночных» аутоантител [11, 12]. Среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза СКВ особое

внимание привлечено к нарушениям регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I (ИФН- α и ИФН- β) [13, 14]. Среди более 100 генов, ассоциирующихся с развитием СКВ, более 1/2 связаны с сигнализацией ИФН типа I. Ведущий механизм индукции синтеза ИФН типа I при СКВ заключается в нарушении клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и NETозу (neutrophil extracellular traps – внеклеточные нейтрофильные ловушки) нейтрофилов, приводящих к образованию «интерфероногенных» иммунных комплексов (ИК), содержащих НК, НК-связывающие белки и аутоантитела. В свою очередь НК и ИК, связываясь с толл-подобными рецепторами (Toll-like receptor – TLR) 7 и TLR9, локализованными в эндосомах плазматоцитидных дендритных клеток, индуцируют синтез ИФН типа I, который вызывает активацию миелоидных дендритных клеток, CD4+ Т-клеток, В-клеток и плазматических клеток, синтез BAFF (B-cell activating factor – фактор, активирующий В-клетки), интерлейкин (ИЛ)-21, других провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-23, ИЛ-6), потенцирующих дифференцировку В-клеток в плазматические клетки.

Несмотря на разработку классификационных критериев СКВ [15], многообразие иммунных нарушений, в первую очередь гиперпродукция широкого спектра (более 100) «волчаночных» аутоантител, наряду с полиморфизмом клинических проявлений и вариантов течения позволяющая обсуждать вопрос о нозологической природе заболевания, а именно является ли СКВ «одной» болезнью или клиническим синдромом [16, 17]. «Волчаночные» аутоантитела являются не только диагностическими биомаркерами СКВ и/или ее отдельных субтипов, но и принимают участие в развитии аутоиммунного воспаления [18]. Клинической манифестации СКВ предшествует «латентный» период, характеризующийся гиперпродукцией «волчаночных» аутоантител [19], а иногда и развитием отдельных характерных для СКВ клинических симптомов («неполная» СКВ) [20], которая у 10–55% пациентов прогрессирует в «достоверную» СКВ, чаще при наличии семейного анамнеза по СКВ.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное (иммуновоспалительное) заболевание, характеризующееся развитием макрососудистых и микрососудистых тромбозов, акушерской патологии, патогенетически связанных с синтезом антител к фосфолипид-связывающим белкам (аФЛ) [21–23]. АФС – наиболее частая форма аутоиммунной тромбофилии, в основе патогенеза которой лежит процесс тромбовоспаления.

Интерес к АФС возник в 1960-е годы, когда описаны случаи тромбоза у больных с ложноположительной реакцией Вассермана и обнаружением волчаночного антикоагулянта, а начале 80-х годов – аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженным фосфолипидом (ФЛ) – кардиолипином (аКЛ). В 1985 г. G. Hughes предложил обозначать этот клинико-лабораторный симптомокомплекс как «антикардиолипиновый синдром» [24]. Однако очень скоро стало очевидным, в сыровотках пациентов с АФС присутствует гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с широким спектром ФЛ и ФЛ-связывающих белков, основным из которых является β_2 -гликопротеин I (β_2 -ГП). Это послужило основанием для переименования данного синдрома в АФС. В 2006 г. разработаны классификационные критерии АФС [25], которые используются до настоящего времени. Согласно этим критериям для диагностики АФС необходимы по крайней мере 1 клинический критерий

рий (сосудистый тромбоз и/или акушерская патология) и I лабораторный (стойкое увеличение волчаночного антикоагулянта и/или аКЛ или антител к β_2 -ГПП – анти- β_2 -ГПП). Обнаружение аФЛ (наряду с антинуклеарными антителами) включено в классификационные критерии СКВ [15]. Наряду с тромбозами и акушерской патологией у пациентов с АФС развивается широкий спектр так называемых «не-критериальных» (extra-criteria) проявлений, наиболее частыми из которых являются ливедо (сетчатое и рацемота), неврологические нарушения (когнитивные расстройства, судороги, хорей), поражение клапанов сердца, окклюзивная васкулопатия, легочная гипертензия, нефропатия, гематологические нарушения (тромбоцитопения и др.), а в сыворотках наряду с аКЛ и анти- β_2 -ГПП иммуноглобулин (Ig)G/IgM изотипов присутствуют «не-критериальные» (non-criteria) аФЛ, реагирующие с нейтральными ФЛ (фосфатидилсерин/протромбин, фосфатидилэтанолламин, аннексин V и др.), часто относящиеся к IgA изотипу. Это послужило основанием для выделения так называемого «серонегативного» АФС, при диагностике которого необходимо исключить значимые генетические тромбофилии или сочетания полиморфизма ряда генов свертывания крови [26, 27].

Первые исследования, посвященные изучению АФС в России, относятся к 1985 г. Они инициировались под руководством В.А. Насоновой в Институте ревматологии АМН СССР и проводились совместно с лабораторией иммунологии Всесоюзного научного кардиологического центра, Всесоюзным центром охраны матери и ребенка МЗ СССР и Институтом неврологии АМН СССР, Ярославской государственной медицинской академией, Институтом медицинской радиологии и многими другими учреждениями нашей страны. Еще до описания АФС в работах Т.В. Сайковской (аспиранта В.А. Насоновой) показано, что у 1/4 пациентов с СКВ выявляются тромбозы различной локализации, которые ассоциируются с гипокоагуляцией в тестах свертывания крови. В.А. Насоновой с коллегами принадлежат первые в России исследования, посвященные диагностике СКВ хронического течения у молодой женщины, у которой АФС проявлялся рецидивирующими потерями плода [28], и характеристике первичного и вторичного АФС [29]. Российские данные, касающиеся аутопсии пациентов с АФС, включены в международное исследование, в котором участвовали 12 европейских центров [30]. Другие исторические этапы и достижения, касающиеся изучения АФС в России, связанные с работами ученицы В.А. Насоновой профессора З.С. Алекберовой, суммированы в монографии [31].

АФС условно разделяется на 2 основные формы: первичный АФС, при котором отсутствуют клинические и лабораторные проявления другой патологии, и вторичный АФС, развивающийся на фоне системных аутоиммунных заболеваний, в первую очередь СКВ [32, 33]. В рамках клинического спектра выделяют несколько фенотипических вариантов АФС: бессимптомное носительство аФЛ, классические формы, соответствующие классификационным критериям АФС, включающие «тромботический», «микроангиопатический» и «акушерский» (obstetric) фенотипы, «серонегативный» АФС, при котором преобладают «не-критериальные» клинические проявления АФС и «не-критериальные» аФЛ и катастрофический АФС, проявляющийся мультиорганной недостаточностью, связанной с множественными микротромбозами [32–34].

В патогенезе тромбовоспаления при АФС принимает участие большое число механизмов, связанных с синер-

гическим действием аФЛ, «протромбогенных» молекул (цитоксины, компоненты системы комплемента и др.), вызывающих активацию эндотелиальных клеток, тромбоцитов, нейтрофилов [35–38]. Обсуждается значение дополнительных иммунологических механизмов, частично перекрещивающихся с СКВ, включая нарушения эпигенетической регуляции [39], кишечной микробиоты [40], активацию Th17-клеток [41], В-клеток [42], плазмабластов, гиперпродукцию ИФН типа I и других цитокинов [43–45], дефекты фолликулярных T_{per} клеток [46]. Поскольку у здоровых людей обнаружение аФЛ не ассоциируется с развитием тромбозов, а при АФС они развиваются эпизодически, предполагается участие дополнительных стимулов, индуцирующих острое развитие тромбоза. Обсуждается модель «двух ударов» (two-hit hypothesis), первый из которых (инфекция, курение, другие факторы, индуцирующие окислительный стресс) вызывает нарушение целостности сосудистого эндотелия, а второй (воспаление, беременность, хирургические операции и др.) потенцирует развитие тромбоза на фоне гиперпродукции аФЛ [35].

Основным аутоантигеном, индуцирующим синтез аФЛ при АФС, является β_2 -ГПП, который представляет собой естественный антикоагулянтный белок плазмы (состоит из 5 доменов) и синтезируется гепатоцитами, эндотелиальными клетками, клетками трофобласта [47]. Циркулирующий β_2 -ГПП не обладает иммуногенностью, однако связывание V домена с анионными клеточными мембранами (а также окисление β_2 -ГПП) приводит к изменению конформации его молекулы с формированием «скрытого» (cryptic) «иммуногенного» эпитопа, который распознается Т-клетками, индуцирующими синтез «патогенных» аФЛ В-клетками. Кумулятивное действие анти- β_2 -ГПП и β_2 -ГПП-анти- β_2 -ГПП ИК, связывающихся с TLR 2 и TLR 4, гликопротеином 1ba, аннексином A1, экспрессирующихся на эндотелиальных клетках, тромбоцитах и лейкоцитах, активирует сигнальные пути медиаторов, участвующих в гиперкоагуляции и воспалении, включая NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и/или p38 MAPK (Mitogen-activated protein kinase).

СКВ, АФС и COVID-19

Особое внимание проблема тромбовоспаления при СКВ и АФС привлекла в период пандемии COVID-19, связанной с инфекцией SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2) [3, 4, 48, 49]. В основе современной концепции патогенеза COVID-19 лежат представления о вирус-индуцированной «дисрегуляции» («асинхронизации») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к гиперпродукции широкого спектра «провоспалительных», «антивоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов и других медиаторов воспаления [50]. Наиболее тяжелым последствием «дисрегуляции» иммунитета при COVID-19 является так называемый синдром цитокинового шторма [51], который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром, а при СКВ – синдром активации макрофагов [52]. Общие патогенетические механизмы тромбовоспаления при этих гипервоспалительных синдромах опосредуются комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), компонентов системы комплемента (анафилотоксины), формированием NETs, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия). По спектру клинико-лабораторных нарушений катастрофический

АФС напоминает COVID-19-ассоциированную коагулопатию [4, 52]. При COVID-19 аФЛ выявляются у 1/2 пациентов, ассоциируются с тяжелым течением заболевания, тромбозом сосудов головного мозга, могут персистировать в крови после выздоровления. Примечательно, что аФЛ, выделенные из сывороток пациентов с COVID-19, СКВ и АФС *in vitro*, вызывают активацию сосудистого эндотелия [53]. В сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружены своеобразные липид-связывающие антитела, которые, реагируя с комплексом лизобифосфатидиловой кислоты и рецептора белка С, индуцируют «протромботическую» и «провоспалительную» активацию моноцитов, эндотелиальных клеток и образование тромбов, ассоциируются с критическим течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [54]. Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19 и АФС антител к ФЛ-связывающему белку аннексину А2 [55] и ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 – дисинтегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина-1), которые при COVID-19 ассоциируются с тяжестью заболевания и летальностью [56], а у пациентов с АФС – с увеличением риска развития тромбозов [57]. Это позволяет обсуждать существование «аутоиммунного» АФС-подобного субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Важный механизм тромбовоспаления при СКВ, АФС и COVID-19 ассоциируется с неконтролируемой активацией системы комплемента [38, 58]. Установлено, что мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функций (loss of function mutation – потеря функции мутации), ограничивающих их цитотоксические эффекты, или приобретением функций (gain of function mutation – усиление функциональной мутации), вызывающих резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируются с развитием тромботической микроангиопатии и катастрофического АФС [38]. Дополнительный общий аутоиммунный механизм тромбовоспаления при СКВ, АФС и COVID-19 связан с гиперпродукцией антител к NETs, блокирующих разрушение NETs, обнаружение которых коррелирует с тяжестью COVID-19 и развитием тромбозов при АФС [59, 60].

Общий механизм иммунопатогенеза COVID-19 и СКВ связан с нарушениями регуляции синтеза ИФН типа I. При СКВ наблюдается гиперэкспрессия ИФН типа I-зависимых генов, в то время как при тяжелом COVID-19 – ослабление синтеза ИФН типа I, ассоциирующееся с замедлением клиренса SARS-CoV-2 и гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (фактор некроза опухоли α и ИЛ-6) [61, 62]. В сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19 [63] и СКВ [64] выявляются нейтрализующие анти-ИФН- $\alpha 2$. Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-CoV-2 и аутоиммунными механизмами СКВ, получены в процессе «углубленного» (deep) иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19 [65]. Установлено, что у пациентов с тяжелым COVID-19 выявляется преобладание активации экстрафолликулярного пути В-клеточного иммунного ответа, который характерен для тяжелого течения СКВ [66]. Одним из тяжелых проявлений тромбовоспаления при СКВ, катастрофическом АФС и COVID-19 [67, 68] является тромботическая микроангиопатия – гетерогенная группа тяжелых патологических состояний, ведущими клиническими проявлениями которой являются микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острая почечная недостаточность и др. [5].

Проблемы фармакотерапии СКВ и АФС

В соответствии с концепцией «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [69] в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуальных программ терапии, направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов и улучшения отдаленного прогноза. Это нашло отражение в разработке рекомендаций по ведению пациентов с СКВ, основанных на рациональном применении ГК, иммуносупрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также профилактике и лечении коморбидной патологии [70, 71]. В то же время для контролирования активности заболевания часто необходим длительный прием ГК в высоких дозах, что приводит к накоплению необратимых (accrual – накопление) повреждений внутренних органов, ассоциирующихся с преждевременной летальностью [71–73]. Поэтому важной задачей ревматологии является разработка подходов, направленных на оптимизацию терапии ГК. Все более важное место в лечении СКВ стала занимать «мультитаргетная» терапия ингибиторами кальциневрина (циклоспорин А, такролимус, воклоспорин) в комбинации с микофенолата мофетиллом. Особое внимание привлек воклоспорин, применение которого особенно показано у пациентов с волчаночным нефритом [74].

Прогресс фундаментальных исследований, способствующих лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки новых подходов (более 400 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований) фармакотерапии СКВ. Речь идет о ГИБП, механизм действия которых связан с блокированием молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета (цитокины, ИФН типа I, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, модулирующие активность цитокинов), и иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы, патологической активации В-клеток и плазматических клеток [71, 72, 75]. Материалы клинических исследований, касающихся эффективности фармакотерапии, не только имеют 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. Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СКВ, разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток, представляет особый интерес [76–78]. К ним относятся моноклональные антитела (мАТ) к CD20 В-клеток – ритуксимаб (РТМ) и др.; мАТ к другим В-клеточным мембранным молекулам; мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; низкомолекулярные ингибиторы протеасом, элиминирующие плазматические клетки; ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих функцию В-клеток. В многочисленных клинических исследованиях и материалах регистров продемонстрирована эффективность терапии РТМ при СКВ, «рефрактерных» к предшествующей иммуносупрессивной терапии, включая волчаночный нефрит, гематологические (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения) и нейропсихические проявления и катастрофический АФС (тромбоцитопения, легочные геморрагии, миокардит). Важным достижением фармакотерапии СКВ явилась разработка препарата белимумаб

(БЛМ), представляющего собой человеческие мАТ (IgG1) к BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), который является первым «таргетным» ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ [79–81]. Применение БЛМ при СКВ 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; получены данные об эффективности БЛМ у пациентов с волчаночным нефритом. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно, получившего название «В-клеточная таргетная» комбинированная терапия», теоретическим обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов.

Важным компонентом патогенеза СКВ являются длительно живущие аутореактивные плазматические клетки, резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии [82]. Возможность элиминации плазматических клеток связана с применением мАТ к CD38 (мембранный белок плазматических клеток) – даратумумаб (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных плазматических клеток у пациентов с множественной миеломой. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих плазматических клеток, продемонстрирована у пациентов с критическим течением СКВ [83] и первичным АФС [84].

Новое направление лечения СКВ связано с использованием CAR-T-клеточной терапии (Chimeric antigen receptor T cell therapy – клеточная терапия химерным рецептором антигена Т) [85]. Получены данные о том, что инфузия CD19 CAR-T-клеток пациентам с СКВ приводит к снижению протеинурии, индекса активности SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Национальная оценка безопасности эстрогенов при красной волчанке – Индекс активности заболевания системной красной волчанкой), концентрации анти-дсДНК и нормализации концентрации С3- и С4-компонентов комплемента [86].

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 [87]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ), представляющий собой человеческие мАТ к IgG1, блокирующие рецептор ИФН- α – IFNAR1 (Interferon Alpha and Beta Receptor Subunit 1 – Субъединица α - и β -рецепторов ИФН типа I). Данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) свидетельствуют об эффективности АФМ при СКВ и подтверждают концепцию о существовании ИФН типа I-опосредованного субтипа этого заболевания [88].

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK (Janus kinase) [89, 90]. Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при СКВ является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ-12, 23, 6, 10, 21, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др. В рандомизированном клиническом исследова-

нии (фаза II) у пациентов с СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов на фоне лечения барицитинибом продемонстрирована достоверная положительная динамика поражения кожи и/или артрита по сравнению с плацебо и индексов SRI-4 (SLE Responder Index – индекс ответа СКВ), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group – Британская группа по оценке волчанки) А и В и показателей PGA (Physician's Global Assessment – Глобальная оценка врача) [91]. 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 биомаркеры (подавление экспрессии генов ИФН типа I, уровня гранулоцитов низкой плотности и циркулирующих NETs) [92].

Сложность лечения АФС связана с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе тромбозов (аутоиммунные и/или воспалительные), полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать риск рецидивирования тромбозов [93]. Здоровым людям, в сыворотках которых обнаруживаются аФЛ (средний/высокий уровень), имеющим факторы риска развития тромбозов (хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, послеродовой период и др.), рекомендуется прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, гидроксихлорохин, контроль кардиоваскулярных факторов риска. Ведение больных с достоверным АФС основывается на назначении (часто пожизненном) антагонистов витамина К (варфарин) и низких доз ацетилсалициловой кислоты. Всем пациентам с СКВ (особенно СКВ и АФС) целесообразно назначение антималярийных препаратов (гидроксихлорохин), которые наряду с противовоспалительным действием обладают антитромботической (подавляют агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшают размер тромба) и гиполипидемической активностью [94]. Получены данные о недостаточной неэффективности прямых антикоагулянтов в отношении профилактики рецидивирования тромбозов при АФС [95].

Особенно большую проблему представляет лечение катастрофического АФС, тромбовоспалительные механизмы патогенеза которого диктуют необходимость проведения интенсивной комбинированной антикоагулянтной и противовоспалительной терапии, включающей прямые антикоагулянты, высокие дозы ГК (в том числе пульс-терапию), ЦФ, плазмаферез, внутривенный Ig, мАТ к CD20 (РТМ) и другие препараты, модулирующие функциональную активность В-клеток (БЛМ) или вызывающие элиминацию плазматических клеток (даратумумаб – человеческие мАТ к CD38) [42]. Учитывая важную роль активации системы комплемента в развитии тромбовоспаления, особое внимание привлекло применение препарата экулизумаб (ЭКЗ), представляющего собой гуманизированные мАТ IgG2/4k, блокирующие С5а-компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса. Наряду с катастрофическим АФС [5, 96, 97] накапливается положительный опыт применения ЭКЗ при COVID-19-ассоциированной коагулопатии [98, 99].

Таким образом, современная фармакотерапия СКВ и АФС, особенно в аспекте развития тромбовоспаления, развивается в двух взаимосвязанных направлениях: интенсивная антикоагуляция и подавление воспаления. Перспективы фармакотерапии СКВ, АФС и COVID-19 с акцентом на тромбовоспалительные механизмы как точку приложения терапии суммированы в **табл. 1**.

Таблица 1. Статус и перспективы фармакотерапии СКВ, АФС и COVID-19 [42, 49, 72, 100–107]

Table 1. Current status and prospects of pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and COVID-19 [42, 49, 72, 100–107]

| Препарат | Механизм | Заболевание | | |
|--|---|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| | | СКВ | АФС | COVID-19 |
| Стандартная терапия | | | | |
| ГК | Подавление воспаления и иммунного ответа Стабилизация эндотелиального барьера | Основной метод терапии | Только при катастрофическом АФС | Основной метод терапии |
| Гидроксихлорохин | Умеренный противовоспалительный, иммуносупрессивный, антикоагулянтный и метаболические эффекты | Основной метод терапии | Потенциально показан всем пациентам | Не эффективен |
| Иммуно-супрессивные препараты (ЦФ, азатиоприн) | Неспецифическая иммуносупрессия | Основной метод терапии | + (клинические наблюдения) | Вероятно, противопоказаны |
| мАТ к CD20 В-клеток (РТМ) | Деплеция В-клеток, подавление синтеза аутоантител | Основной метод терапии | + (клинические наблюдения) | Увеличение риска летальности |
| мАТ к ВАФФ (БЛМ) | Блокирование ВАФФ, участвующего в активации В-клеток | Основной метод терапии | + (клинические наблюдения) | Нет данных |
| Анти-ИФН типа I рецепторы (АФМ) | Блокирование эффектов ИФН типа I | Основной метод терапии | Нет данных | Нет данных |
| Ингибиторы JAK (барицитиниб, тофацитиниб) | Подавление воспаления. Подавление инфицирования клеток легких SARS-CoV-2 | +/- (РПКИ фазы II) | Нет данных | Эффективны |
| Внутривенный Ig | Модуляция иммунного ответа | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) |
| Плазмаферез | Удаление аутоантител и провоспалительных медиаторов | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) |
| Ингибиторы кальциневрина (такролимус, воклоспорин) | Подавление транслокации фактора транскрипции NFAT активации Т-клеток (снижение синтеза ИЛ-1, ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-10), подавление функции В-клеток (синтез аутоантител и «переключения» их изотипов). Стабилизация подоцитов, подавление пролиферации мезангиальных клеток | Основной метод терапии | Нет данных | Нет данных |
| Статины | Противовоспалительный эффект (регуляция MYD88, подавляющего активацию NF-κB) | + (при наличии показаний) | + (при наличии показаний) | + (при наличии показаний) |
| Ингибиторы ИЛ-6 | Подавление воспаления | При артрите | Нет данных | Лечение гипервоспалительного синдрома |
| Ингибиторы ИЛ-1 | Подавление воспаления | + (при перикардите) | Нет данных | Лечение гипервоспалительного синдрома |
| Антагонисты витамина К (варфарин) | Антикоагулянтный эффект | + (при наличии показаний) | Основной метод терапии | Нет данных |
| Гепарин | Антикоагулянтный, противовоспалительный и противовирусный эффекты | + (при наличии показаний) | Основной метод терапии | Основной метод профилактики тромбозов |
| Экспериментальная терапия | | | | |
| мАТ к C5a (ЭКЗ) | Подавление комплементзависимого воспаления | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) |
| Ингибиторы mTOR (сиролимус) | Подавление активации ЭК | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) | Нет данных |
| Терапия CAR-T-клетками | Элиминация CD19 В-клеток | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) | Нет данных |

Таблица 1. Статус и перспективы фармакотерапии СКВ, АФС и COVID-19 [42, 49, 72, 100–107]. (Окончание)**Table 1. Current status and prospects of pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and COVID-19 [42, 49, 72, 100–107]. (End)**

| Препарат | Механизм | Заболевание | | |
|--|--|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | | СКВ | АФС | COVID-19 |
| Агонист рецептора аденозина (дефибротид, дипиридамола) | Антитромботический, антиишемический и противовоспалительный эффекты (блокирование образования NETs), антивирусный эффект | Нет данных | (+) (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) |
| мАТ к CD38 (даратумумаб) | Деплеция плазматических клеток | + (клинические наблюдения) | + (клинические наблюдения) | Нет данных |

В заключение следует подчеркнуть, что в XX в. изучение проблем СКВ и АФС приобрело особую актуальность, а достигнутые успехи во многом связаны с вкладом российской терапевтической школы, ярким представителем которой является академик В.А. Насонова. Дальнейшие исследования, направленные на расшифровку патогенетических механизмов тромбовоспаления и новых методов профилактики и лечения этой патологии на модели СКВ и АФС, имеют большое значение для прогресса медицинской науки.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Исследование подготовлено в рамках фундаментальной научной темы №1220404000-7.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. This study was conducted within the fundamental scientific project No.1220404000-7.

Список сокращений

аКЛ – антитела к кардиолипину
 анти-β₂-ГП1 – антитела к β₂-ГП1
 аФЛ – антитела к фосфолипид-связывающим белкам
 АФМ – анифролумаб
 АФС – антифосфолипидный синдром
 БЛМ – белимумаб
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ГК – глюкокортикоид
 ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
 ИК – иммунный комплекс
 ИЛ – интерлейкин
 ИФН – интерферон

мАТ – моноклональное антитело
 НК – нуклеиновая кислота
 РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
 РТМ – ритуксимаб
 СКВ – системная красная волчанка
 ФЛ – фосфолипид
 ЦФ – циклофосфамид
 ЭКЗ – экулизумаб
 Ig – иммуноглобулин
 TLR (Toll-like receptor) – толл-подобные рецепторы
 β₂-ГП1 – β₂-гликопротеин I

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133–40 [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133–40 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-133-140
2. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–18. DOI:10.1182/blood-2018-11-882993
3. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From Atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(9):1103–12. DOI:10.1161/ATVBAHA.122.317162
4. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353–67 [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease
5. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4–14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):4–14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000697
6. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. DOI:10.1038/nrdp.2016.39
7. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г. Коллагенозы. М., 1965 [Tareev EM, Vinogradova OM, Nasonova VA, Guseva NG. *Kollagenozy*. Moscow, 1965 (in Russian)].

8. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972 [Nasonova VA. Sistemnaia krasnaia volchanka. Moscow: Meditsina, 1972 (in Russian)].
9. Zamulaeva IA, Lekakh IV, Kiseleva VI, et al. Natural hidden antibodies reacting with DNA or cardiolipin bind to thymocytes and evoke their death. *FEBS Lett.* 1997;413(2):231-5. DOI:10.1016/s0014-5793(97)00843-0
10. Alekberova ZS, Parfanovich MI, Nasonova VA, Zhdanov VM. Molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arch Virol.* 1975;47(2):109-21. DOI:10.1007/BF01320551
11. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020;21(6):605-14. DOI:10.1038/s41590-020-0677-6
12. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023. DOI:10.1136/ard-2022-223741
13. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
14. Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(10):575-90. DOI:10.1038/s41584-022-00826-z
15. Aringer M, Costenbader K, Daiikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214819
16. Aringer M, Alarcón-Riquelme ME, Clowse M, et al. A glimpse into the future of systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221086719. DOI:10.1177/1759720X221086719
17. Allen ME, Rus V, Szeto GL. Leveraging Heterogeneity in Systemic Lupus Erythematosus for New Therapies. *Trends Mol Med.* 2021;27(2):152-71. DOI:10.1016/j.molmed.2020.09.009
18. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(10):565-79. DOI:10.1038/s41584-020-0480-7
19. Sciascia S, Roccatello D, Radin M, 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
20. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафидина Т.А. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119-28 [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119-28 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-119-128
21. Антифосфолипидный синдром. По ред. Е.Л. Насонова. Москва: Литтерра, 2004 [Antifosfolipidnyi sindrom. Pod red. EL Nasonova. Moscow: Litterra, 2004 (in Russian)].
22. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):56-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-56-71
23. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18005. DOI:10.1038/nrdp.2018.5
24. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol.* 1986;13:486-9.
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
26. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105(3):562-72. DOI:10.3324/haematol.2019.221945
27. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: «extra-criteria» manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):548-60. DOI:10.1038/nrrheum.2017.124
28. Насонова В.А., Алекберова З.С., Калашникова Л.А., Решетняк Т.М. Поздняя диагностика системной красной волчанки с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив.* 1997;11:50-4 [Nasonova VA, Alekberova ZS, Kalashnikova LA, Reshenyak TM. Late diagnosis of systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 1997;11:50-4 (in Russian)].
29. Решетняк Т.М., Котельникова Т.Н., Калашникова Л.А., и др. Клинико-иммунологические проявления первичного и вторичного антифосфолипидного синдрома. *Научно-практическая ревматология.* 2004;42(4):15-23 [Reshetnyak TM, Kotelnikova TN, Kalashnikova LA, et al. Clinical and immunological features of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(4):15-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2004-796
30. Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus.* 2007;16(5):309-17. DOI:10.1177/0961203307077987
31. Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Исследование антифосфолипидного синдрома: основные этапы и достижения. В кн.: Достижения ревматологии в начале XXI века. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. Москва, ИМА-ПРЕСС, 2018; с. 122-37 [Reshetniak TM, Alekberova ZS. Issledovaniie antifosfolipidnogo sindroma: osnovnyie etapy i dostizheniia. V kn.: Dostizheniia revmatologii v nachale XXI veka. Pod red. akad. EL Nasonova. Moscow, IMA-PRESS, 2018; p. 122-37 (in Russian)].
32. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48-49:20-5. DOI:10.1016/j.jaut.2014.01.006
33. Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С., и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2020;(4):4-21 [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbayeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, development mechanism, therapy issues. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2020;(4):4-21 (in Russian)]. DOI:10.25555/THR.2020.4.0940
34. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;92:1-11. DOI:10.1016/j.jaut.2018.05.007
35. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):347-62. DOI:10.1007/s00281-022-00916-w
36. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221088576. DOI:10.1177/10760296221088576
37. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. Antigens and Antibodies of the Antiphospholipid Syndrome as New Allies in the Pathogenesis of COVID-19 Coagulopathy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4946. DOI:10.3390/ijms23094946
38. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):607-16. DOI:10.1111/jth.15082
39. Tan Y, Liu Q, Li Z, et al. Epigenetics-mediated pathological alternations and their potential in antiphospholipid syndrome diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2022;21(8):103130. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103130
40. van Mourik DJM, Salet DM, Middeldorp S, et al. The role of the intestinal microbiome in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2022;13:954764. DOI:10.3389/fimmu.2022.954764
41. Yan H, Li B, Su R, et al. Preliminary Study on the Imbalance Between Th17 and Regulatory T Cells in Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2022;13:873644. DOI:10.3389/fimmu.2022.873644
42. van den Hoogen LL, Bisoendial RJ. B-Cells and BAFF in Primary Antiphospholipid Syndrome, Targets for Therapy? *J Clin Med.* 2022;12(1):18. DOI:10.3390/jcm12010018
43. Cecchi I, Radin M, Rodríguez-Carrio J, et al. Utilizing type I interferon expression in the identification of antiphospholipid syndrome subsets. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(4):395-406. DOI:10.1080/1744666X.2021.1901581
44. Hisada R, Kato M, Sugawara E, et al. Circulating plasmablasts contribute to antiphospholipid antibody production, associated with type I interferon upregulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(7):1134-43. DOI:10.1111/jth.14427
45. Arantes FT, Mazetto BM, Saraiva SS, et al. Inflammatory markers in thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(4):772-81. DOI:10.1007/s11239-020-02155-y
46. Long Y, Li W, Feng J, et al. Follicular helper and follicular regulatory T cell subset imbalance is associated with higher activated B cells and

- abnormal autoantibody production in primary anti-phospholipid syndrome patients. *Clin Exp Immunol.* 2021;206(2):141-52. DOI:10.1111/cei.13647
47. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020;39:100610. DOI:10.1016/j.blre.2019.100610
 48. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):123-32 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-20
 49. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. DOI:10.1134/S1019331622040062
 50. Brodvin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28-33. DOI:10.1038/s41591-020-01202-8
 51. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73. DOI:10.1056/NEJMr2026131
 52. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(3):145-57. DOI:10.1038/s41584-020-00571-1
 53. Shi H, Zuo Y, Navaz S, et al. Endothelial Cell-Activating Antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1132-8. DOI:10.1002/art.42094
 54. Hollerbach A, Müller-Calleja N, Pedrosa D, et al. Pathogenic lipid-binding antiphospholipid antibodies are associated with severity of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2335-47. DOI:10.1111/jth.15455
 55. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2021;58(4):2100918. DOI:10.1183/13993003.00918-2021
 56. Doevelaar AAN, Bachmann M, Hölzer B, et al. Generation of Inhibitory Autoantibodies to ADAMTS13 in Coronavirus Disease 2019. *medRxiv.* 2021.03.18.21253869. DOI:10.1101/2021.03.18.21253869
 57. Lee SJ, Kim JE, Han KS, Kim HK. Thrombotic risk of reduced ADAMTS13 activity in patients with antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(8):907-12. DOI:10.1097/MBC.0000000000000512
 58. Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, Kemper C. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(2):77-84. DOI:10.1038/s41577-021-00665-1
 59. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(15):e150111. DOI:10.1172/jci.insight.150111
 60. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, et al. Anti-Neutrophil Extracellular Trap Antibodies and Impaired Neutrophil Extracellular Trap Degradation in Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):2130-5. DOI:10.1002/art.41460
 61. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-24. DOI:10.1126/science.abc6027
 62. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. DOI:10.1126/science.abd4570
 63. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. DOI:10.1126/science.abd4585
 64. Beydon M, Nicaise-Roland P, Mageau A, et al. Autoantibodies against IFN α in patients with systemic lupus erythematosus and susceptibility for infection: a retrospective case-control study. *Sci Rep.* 2022;12(1):11244. DOI:10.1038/s41598-022-15508-9
 65. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol.* 2020;21(12):1506-16. DOI:10.1038/s41590-020-00814-z
 66. Farris AD, Guthridge JM. Overlapping B cell pathways in severe COVID-19 and lupus. *Nat Immunol.* 2020;21(12):1478-80. DOI:10.1038/s41590-020-00822-z
 67. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):376-86. DOI:10.1053/j.ackd.2019.08.012
 68. Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res.* 2021;202:191-8. DOI:10.1016/j.thromres.2021.04.012
 69. 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):146-57. DOI:10.1038/s41584-021-00739-3
 70. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215089
 71. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):5-14 [Solov'yev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):5-14 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-5-14
 72. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Аршинов А.В. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):397-412 [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):397-412 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-397-412
 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):v69-81. DOI:10.1093/rheumatology/keaa403
 74. Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022. DOI:10.1002/acr.25007
 75. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med.* 2023;74:339-52. DOI:10.1146/annurev-med-043021-032611
 76. Szelinski F, Lino AC, Dörner T. B cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2022;34(2):125-32. DOI:10.1097/BOR.0000000000000865
 77. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-99. DOI:10.1038/s41573-020-00092-2
 78. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Ананьева Л.П., и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-3-40
 79. 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
 80. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н., Соловьев С.К. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, Solovyov SK. Belimumab: Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(5):13-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2012-1174
 81. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лила А.М. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-83 [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-83 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-367-383
 82. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(3):170-8. DOI:10.1038/nrrheum.2011.1
 83. Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1149-55. DOI:10.1056/NEJMoa2023325
 84. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, et al. Case Report: Resetting the Humoral Immune Response by Targeting Plasma Cells With Daratumumab in Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:667515. DOI:10.3389/fimmu.2021.667515
 85. Orvain C, Boulch M, Bouso P, et al. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):1954-65. DOI:10.1002/art.41812
 86. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2021;385(6):567-9. DOI:10.1056/NEJMc2107725
 87. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R MAb for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(4):519-28. DOI:10.1080/14712598.2021.1841164

88. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537-46 [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). *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-46 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-537-546
89. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных 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. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
90. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):133-45. DOI:10.1038/s41584-021-00726-8
91. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31363-1
92. Hasni SA, Gupta S, Davis M, et al. Phase 1 double-blind randomised 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
93. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215213
94. Dima A, Jurcut C, Chasset F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X211073001. DOI:10.1177/1759720X211073001
95. Решетняк Т.М., Нурбаева К.С. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):708-15 [Reshetnyak TM, Nurbaeva KS. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):708-15 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-708-715
96. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):74-83. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
97. Hussain H, Tarantino MD, Chaturvedi S, et al. Eculizumab for refractory thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Blood Adv*. 2022;6(4):1271-7. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005657
98. Ng N, Powell CA. Targeting the Complement Cascade in the Pathophysiology of COVID-19 Disease. *J Clin Med*. 2021;10(10):2188. DOI:10.3390/jcm10102188
99. Vitiello A, La Porta R, D'Aiuto V, Ferrara F. Pharmacological approach for the reduction of inflammatory and prothrombotic hyperactive state in COVID-19 positive patients by acting on complement cascade. *Hum Immunol*. 2021;82(4):264-9. DOI:10.1016/j.humimm.2021.01.007
100. Tektonidou MG. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis. *J Autoimmun*. 2022;128:102813. DOI:10.1016/j.jaut.2022.102813
101. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. COVID-19 and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2022;21(12):103206. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103206
102. Cohen H, Isenberg DA. How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2021;137(3):299-309. DOI:10.1182/blood.2020004942
103. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(3):735. DOI:10.3390/jcm11030735
104. Erkan D. Expert Perspective: Management of Microvascular and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1780-90. DOI:10.1002/art.41891
105. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-79. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221733
106. Murakami N, Hayden R, Hills T, et al. Therapeutic advances in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(1):38-52. DOI:10.1038/s41581-022-00642-4.
107. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39-50. DOI:10.1038/s41591-021-01643-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023



OMNIDOCTOR.RU