

# Менеджмент пациентов с системной красной волчанкой на этапе первичной медицинской помощи: ответы на часто задаваемые вопросы

И.Ю. Головач<sup>1</sup>, Е.Д. Егудина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», г. Днепр

Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным заболеванием, при котором поражаются многие системы и органы, в том числе кожа, опорно-двигательный аппарат, почки, кровь, легкие, сердечно-сосудистая, нервная и репродуктивная системы. Семейные врачи должны знать клинические манифестирующие проявления СКВ для ее ранней и своевременной диагностики, наблюдать за пациентами с легким течением заболевания, распознавать нарастающие признаки обострения, требующие направления к ревматологу, и помогать в мониторинге активности и лечения заболевания у пациентов с умеренным и тяжелым течением. Американский колледж ревматологов предлагает 11 классификационных критериев для диагностики СКВ. При наличии у пациента, по крайней мере, четырех из предложенных критериев, СКВ может быть диагностирована с 95% специфичностью и 85% чувствительностью. Все пациенты с СКВ должны получать информацию о заболевании, регулярные консультации и врачебную поддержку. Гидроксихлорохин является краеугольным камнем лечения, уменьшая частоту обострений болезни и другие общие симптомы. Низкие дозы глюкокортикоидов могут быть использованы для лечения большинства проявлений СКВ. Применение иммунодепрессантов и цитотоксических агентов зависит от того, какая система органов вовлечена в патологический процесс. Для оптимизации лечения, для улучшения медицинской помощи, профилактики и скрининга наличия коморбидностей важно тесное сотрудничество ревматолога, пациента и семейного врача. В настоящем обзоре обобщены практические рекомендации для семейных врачей и предоставлена обновленная информация относительно ранней диагностики и менеджмента пациента с СКВ, указаны основные сопутствующие заболевания, осложняющие течение заболевания.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, семейный врач, клинические проявления, коморбидные состояния, менеджмент, первичная медицинская помощь, диагностика.

Системная красная волчанка (СКВ) – это комплексное аутоиммунное заболевание с хроническим рецидивирующе-ремиттирующим течением, различными клиническими проявлениями: от легкой формы с преимущественным поражением слизистых оболочек и кожи – до угрожающих жизни с поражением жизненно важных органов [40]. Клинический профиль волчанки часто является достаточно сложным для практикующих врачей, так как заболевание может иметь самые разнообразные клинические признаки, быть непредсказуемым, поражая различные органы с различной степенью выраженности, осложняется нарастанием их повреждений и возникновением различных коморбидностей. Традиционно диагностика и лечение СКВ проводится во вторичных и третичных центрах оказания медицинской по-

мощи специалистами, имеющими опыт в ведении пациентов с этим заболеванием, основной целью которых является как можно более раннее начало инициальной терапии, распознавание и контроль обострений, а также оптимизация медицинской помощи во время клинического течения болезни [1].

Роль первичной медицинской помощи в рутинном ведении пациентов с СКВ находится в стадии становления. СКВ больше не считается редким заболеванием. Сегодня насчитывается значительное число пациентов, у которых СКВ диагностируется с большим опозданием или же не диагностируется вообще [1]. За последнее десятилетие частота пятилетней выживаемости пациентов с СКВ улучшилась до 95%, что связано с более эффективным и ранним распознаванием, адекватным лечением СКВ и ее осложнений [27]. Учитывая преимущественный дебют волчанки в молодом возрасте и большую длительность жизни больных СКВ, наблюдение за такими пациентами должно быть комплексным, включая профилактические мероприятия и борьбу с коморбидными состояниями, осуществляемые в большей мере семейными врачами [8].

Для оптимизации ведения пациентов с СКВ Американский колледж ревматологов (ACR) разработал соответствующие руководства, в которых комитет акцентировал внимание на усовершенствовании роли врачей первичной медицинской помощи в понимании ранних проявлений СКВ для осуществления ранней диагностики, лечения и мониторинга пациентов с легким заболеванием, распознавании ранних признаков обострений для своевременного обращения к ревматологу, контроллинге активности болезни [4].

Кроме того, пациенты с высокой или нарастающей активностью заболевания, осложнениями или неблагоприятными последствиями лечения должны быть своевременно направлены к ревматологу, что также должно осуществляться семейным врачом. Качественное исследование в Соединенном Королевстве отметило отсутствие подробных и детальных знаний о СКВ семейными врачами и необходимость более сплоченной работы участников практического здравоохранения [29]. Многие семейные врачи обеспокоены отсутствием достаточных знаний или опыта для управления СКВ и, таким образом, склонны переоценивать последствия этого заболевания для своих пациентов.

В настоящее время существует необходимость в создании хорошо скоординированной междисциплинарной медицинской бригады, включая узких специалистов и семейного врача, для улучшения постоянной помощи, наблюдения и профилактических мероприятий для пациентов с СКВ.

## Диагностика

Существуют определенные трудности в диагностике СКВ на этапе первичной медицинской помощи. Это связано с тем, что многие симптомы (например, усталость, сыпь, боли в суставах)

Дифференциальная диагностика системной красной волчанки

Заболевания	Отличительные признаки	Диагностический подход
<i>Болезнь Стилла у взрослых</i>	Артралгия, лихорадка, лимфаденопатия, спленомегалия, типичные высыпания на коже, боль в горле в дебюте заболевания	Повышенная СОЭ, лейкоцитоз, анемия
<i>Синдром Бехчета</i>	Афтозные язвы, артралгии, увеит	Рецидивирующие язвы в полости рта плюс 2 из следующих признаков: поражения глаз, язвы половых органов, поражения кожи, симптом «патергии»
<i>Ревматоидный артрит</i>	Утренняя скованность, симметричное поражение суставов, их припухлость и болезненность	Положительные тесты на ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинованному пептиду; синовиальная жидкость отражает воспалительное аутоиммунное состояние
<i>Саркоидоз</i>	Кашель, одышка, усталость, лихорадка, ночная потливость, сыпь, увеит	Рентгенография грудной клетки: двусторонняя лимфоаденопатия, характерные признаки на биопсии лимфоузлов – выявление неказеозной гранулемы, повышенный уровень ангиотензинпревращающего фермента
<i>Системный склероз</i>	Артралгии, тугоподвижность суставов, склеродактилия, индурация кожи, миалгия, феномен Рейно	Тесты на специфические для ССД антитела, типичные изменения капилляров при капилляроскопии
<i>Болезнь Лайма</i>	Артрит, кардит, мигрирующая эритема, неврит	Серологическое тестирование на болезнь Лайма
<i>Синдром хронической усталости</i>	Постоянная и необъяснимая усталость, которая значительно ухудшает повседневную деятельность	Тесты для исключения других заболеваний: общий анализ крови, СОЭ, СРБ, полный биохимический анализ крови, ТТГ, общий анализ мочи
<i>Эндокардит</i>	Синдром артериального / венозного эмболизма, артралгия, лихорадка, шум в сердце, миалгия	Положительные результаты эхокардиографии с вегетациями на клапане; положительная культура крови, позитивный тест на прокальцитонин
<i>Фибромиалгия</i>	Диффузная симметричная мышечно-скелетная боль, носящая хронический характер, депрессия	Локальная чувствительность в 12 парах из 18 пар точек тела при пальпации сзади: места прикрепления подзатылочных мышц, С5-С7, затылок, трапециевидная мышца, надостная мышца, соединение II ребра, дистальный отдел бокового надмыщелка плечевой кости, ягодичная мышца, большой вертел, медиальный мыщелок бедренной кости
<i>ВИЧ-инфекция</i>	Артралгия, лихорадка, лимфаденопатия, недомогание, миалгия, периферическая невропатия, сыпь	Иммуноблотинг – анализ для выявления антител к ВИЧ
<i>Смешанное заболевание соединительной ткани</i>	Сочетание признаков нескольких соединительнотканых заболеваний: артралгия, миалгия, отеки пальцев, феномен Рейно, склеродактилия, лихорадка	Повышенное СОЭ, гипергаммаглобулинемия, положительный тест на анти-U1RNP антитела
<i>Псориатический артрит</i>	Псориаз, как правило, предшествует заболеванию суставов, поражение ногтей, артрит	Артрит и более трех из следующих признаков: – псориаз, изменения ногтей, – отрицательный ревматоидный фактор, дактилит, – рентгенологические признаки околосуставной костной пролиферации
<i>Реактивный артрит</i>	Острый негнойный артрит любой локализации	Клиническая диагностика для выявления триггеров; положительные серологические маркеры инфекции

Примечания: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ТТГ – тиреотропный гормон.

являются неспецифичными и совпадают с симптомами других более распространенных заболеваний. Кроме того, специфические биомаркеры СКВ часто отсутствуют или нормальны в дебюте заболевания. На старте болезни наиболее распространенными симптомами являются конституциональные: усталость, повышенная утомляемость, потеря массы тела и лихорадка без очаговой инфекции, встречающиеся у 90% пациентов [40]. Другие распространенные симптомы включают артралгию и миалгию, которые встречаются у 95% пациентов с СКВ [73]. Менее распространенные проявления: типичная сыпь в форме «бабочки» (31%), фотосенсибилизация (23%), плевритическая боль в груди (16%), феномен Рейно (16%) и язвы в полости рта

(12,5%) [1]. В табл. 1 перечислены возможные заболевания и диагностические подходы при дифференциации с другими заболеваниями [44].

### Начальная оценка

СКВ следует заподозрить у пациента с симптомами, по крайней мере, в двух из следующих систем органов: костно-мышечная, кожа, почки, нервная система, кровь, сердечно-сосудистая, легкие, желудочно-кишечный тракт или ретикуло-эндотелиальная плюс наличие общих (конституциональных) симптомов [16]. Дискоидная сыпь, скуловая сыпь, необъяснимые судороги или психоз, а также фоточувствительность

являются наиболее убедительными доказательными признаками в пользу СКВ [49].

При появлении подозрений в пользу диагноза СКВ, первоначальная оценка должна включать исследование антиядерных антител в крови (ANA) [52]. Это высокочувствительный тест с положительными результатами примерно у 94% пациентов с СКВ [52]; диагноз СКВ маловероятен у пациентов с отрицательными результатами. Тем не менее, этот тест также имеет низкую специфичность и может быть положительным у здоровых пациентов (у 2–5% здоровых лиц).

Если результаты исследования показывают титр 1:80 или выше, следует проводить более конкретные и специфические тесты:

- измерения уровней антител к двухцепочечной ДНК (anti-dsDNA),
- антител к Smith-антигену (anti-Sm),
- антител к рибонуклеопротеину (anti-RNP – антитела к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида – U-1-РНК),
- антител к кардиолипину,
- антител к бета-2 гликопротеину и волчаночный антикоагулянт.

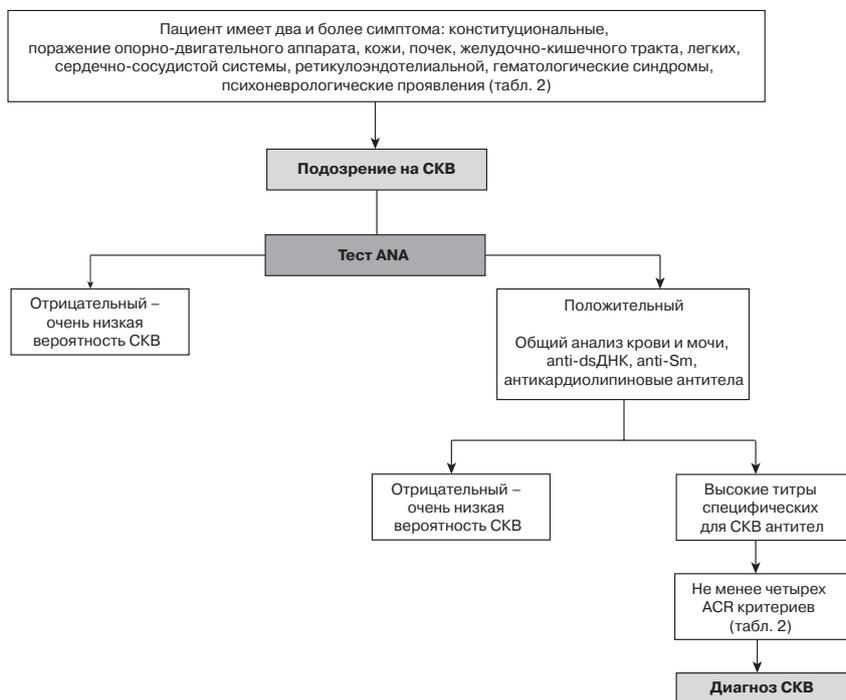
Повышенные уровни одного или нескольких из этих биомаркеров увеличивают вероятность СКВ. Точно так же низкие уровни комплементов С3 и С4 увеличивают вероятность СКВ [16]. Другие тесты, которые должны быть выполнены при начальной оценке, включают общие анализы крови и мочи, комплексный биохимический анализ крови, прямой тест Кумбса. Скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка полезны для количественной оценки активности болезни [49]. На рис. 1 представлен алгоритм диагностики СКВ семейным врачом в условиях первичной медицинской помощи [4].

### Диагностические критерии

Диагностика СКВ начинается с высокого индекса подозрений. ACR предлагает 11 диагностических критериев для СКВ [4], и если пациент имеет, по крайней мере, четыре, СКВ может быть диагностирован со специфичностью 95% и чувствительностью 85%. В 2012 году Международная организация сотрудничества клиник СКВ (SLICC) пересмотрела и утвердила критерии ACR. В системе SLICC пациент должен соответствовать как минимум четырем критериям, включая, по меньшей мере, один клинический критерий и один иммунологический критерий, или у пациента должен быть подтвержденный биопсией волчаночный нефрит и повышенные уровни ANA или anti-dsДНК. Критерии SLICC, которые не были подтверждены ACR, имеют более высокую чувствительность (97%), но более низкую специфичность (84%) по сравнению с критериями ACR [52]. Поскольку критерии SLICC не были протестированы с целью диагностики, то именно критерии ACR продолжают оставаться ведущим диагностическим стандартом. В табл. 2 приведено сравнение критериев ACR и SLICC [4, 52].

### Клинические проявления СКВ и их менеджмент

Для СКВ характерны множественные клинические манифестации с вовлечением в патологический процесс несколь-



**Рис. 1. Диагностика системной красной волчанки на этапе оказания первичной медицинской помощи**

Примечания: СКВ – системная красная волчанка, ACR – Американский колледж ревматологов, ANA – антиядерные антитела; anti-dsДНК – антитела к двухцепочечной ДНК-антитела; anti-Sm – антитела к Smith антигену.

ких систем и органов (табл. 2, 3), что значительно осложняет раннюю верификацию заболевания. Усталость и артралгия присутствуют почти у всех пациентов с СКВ, тогда как поражение почек проявляется приблизительно у 50% пациентов [50]. Предикторами прогрессирования заболевания являются пожилой возраст при начальной диагностике и негроидная раса.

Менеджмент пациента с СКВ зависит от поражения той или иной системы органов. Все пациенты с СКВ должны получать информацию о течении и прогрессировании заболевания, посещать школы здоровья пациентов с СКВ, психологическое консультирование и поддержку. Лечение следует дифференцировать в зависимости от преимущественного поражения органов. На рис. 2 представлен алгоритм лечения пациента с СКВ [6].

Основой и краеугольным камнем лечения СКВ является гидроксихлорохин, который доказано уменьшает количество обострений заболевания и выраженность других клинических проявлений [58]. Низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) могут быть использованы для лечения большинства проявлений.

#### Костно-мышечная система

Поражение костно-мышечной системы присутствует у 95% пациентов с СКВ, проявляется артралгиями, миалгиями или неэрозивным воспалительным артритом [73]. Артрит обычно носит симметричный характер, является полиартикулярным, с преимущественным поражением мелких суставов кистей. Противомаларийные препараты и низкие дозы ГК – препараты первой линии, используемые для лечения артрита [45]. Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве дополнительной терапии для контроля боли в суставах.

#### Поражение кожи

Поражение кожи при СКВ характеризуется значительной гетерогенностью клинических проявлений, что услож-

Диагностические критерии системной красной волчанки

Система / синдромы	ACR критерии <sup>1</sup> [4]	SLICC критерии <sup>2</sup> [52]
Сердечно-сосудистая / дыхательная системы	1. Плеврит (плевритическая боль или шум трения плевры или плевральный выпот) или перикардит (задокументировано электрокардиографией, шумом трения перикарда или перикардиальный выпот на ЭХО-КГ)	1. Серозит (плеврит в течение более одного дня, плевральный выпот или шум трения плевры; перикардиальная боль более одного дня, перикардиальный выпот, шум трения перикарда или перикардит на ЭХО-КГ)
Гематологические синдромы	2. Гемолитическая анемия или лейкопения (<4000 клеток на мм <sup>3</sup> ), или лимфопения (<1500 клеток на мм <sup>3</sup> ), или тромбоцитопения (<100 000 клеток на мм <sup>3</sup> )	2. Гемолитическая анемия 3. Лейкопения (<4000 клеток на мм <sup>3</sup> ) более одного раза или лимфопения (<1000 клеток на мм <sup>3</sup> ) более одного раза 4. Тромбоцитопения (<100 000 клеток на мм <sup>3</sup> )
Иммунологический синдром	3. Положительный результат ANA 4. Повышенные anti-dsДНК, anti-Sm или антифосфолипидные антитела	5. Положительный результат ANA 6. Повышенные anti-dsДНК, anti-Sm или антифосфолипидные антитела, низкий уровень комплемента (С3, С4, СН 50), или положительный прямой тест Кумбса (в отсутствие гемолитической анемии)
Кожа / слизистые оболочки	5. Дискоидная волчанка 6. Язвы в полости рта или носа 7. Фотосенсибилизация 8. Эритема на лице	7. Острая кожная волчанка или подострая кожная волчанка 8. Хроническая кожная волчанка 9. Алопеция 10. Язвы в полости рта или носа
Скелетно-мышечная система	9. Неэрозивный артрит с участием двух или более суставов	11. Синовит с вовлечением двух или более суставов, или болезненность в двух или больше суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин
Нервная система	10. Судороги или психоз	12. Судороги, психоз, мононеврит, миелит, периферическая невропатия или невропатия черепных нервов
Почки	11. Стойкая почечная протеинурия >0,5 г в сутки или >3+, или клеточные цилиндры	13. Суточная протеинурия >500 мг или эритроцитарные цилиндры

Примечания: <sup>1</sup>ACR – Американский колледж ревматологов; ANA – антиядерные антитела; anti-dsДНК – анти-двухцепочечные ДНК-антитела; anti-Sm – анти-Smith антитела; SLICC – Международная организация сотрудничества клиник системной красной волчанки

1 – Как минимум четыре из 11 критериев ACR необходимы для диагностики.

2 – По крайней мере четыре из 13 критериев SLICC, включая хотя бы один клинический критерий и один иммунологический критерий, необходимые для диагностики, или пациент должен иметь подтвержденный биопсией волчаночный нефрит

няет создание единой классификации, объединяющей все возможные дерматологические симптомы заболевания. Поражение кожи встречается у 70–80% пациентов с СКВ; скуловые высыпания обнаруживаются примерно у 30% пациентов [16]. Острая и подострая кожная красная волчанка может иметь локализацию в любом месте тела, но чаще всего встречается на участках, подверженных воздействию солнца. Кожные проявления включают эритему лица в виде «бабочки», дискоидные элементы, подострую красную волчанку (проявляется развитием папуло-сквамозных или кольцевидных эритематозных высыпаний) алопецию, люпус-панникулит, диффузную пальмарную эритему, сетчатое лифедо, геморагии, др.

Фотосенсибилизация отмечается в 45–70% случаях, у половины больных она приводит к обострению болезни. Пациенты с СКВ должны использовать солнцезащитные кремы с защитой от солнца SPF факторы 15 или выше [45]. Поражение слизистой оболочки, выпадение волос и феномен Рейно также являются частыми клиническими проявлениями. Противомаларийные препараты и низкие дозы глюкокортикоидов также являются препаратами выбора.

#### Поражение почек (волчаночный нефрит, люпус-нефрит)

Висцеральный орган, наиболее часто вовлеченный в патологический процесс при СКВ – почки [16]. Хотя почти все пациенты с СКВ имеют депозиты иммуноглобулинов в клу-

бочках, всего у половины случаев развивается клиническое заболевание почек [18]. Скрининговые исследования для выявления нефрита – анализ мочи и креатинин в сыворотке крови следует делать с интервалом 3–6 мес. Когда пациент с СКВ имеет клинические или лабораторные отклонения, предполагающие нефрит, 24-часовая протеинурия или соотношение белок:креатинин мочи дадут возможность оценить необходимость в проведении нефробиопсии.

Биопсию почек должны проводить всем пациентам с повышенным содержанием креатинина в сыворотке без альтернативной на то причины или при протеинурии более 1 г/сут с мочевым осадком или без него, либо если протеинурия составляет более 0,5 г/сут с мочевым осадком (клеточные скопления, гематурия – >5 эритроцитов в поле зрения) [28]. Сочетанное лечение ГК и иммунодепрессантами более эффективно, чем изолированное лечение глюкокортикоидами [28]. Стандартное лечение включает микрофенолата мофетил или циклофоспамид в сочетании с ГК.

#### Поражение нервной системы

Вовлечение нервной системы встречается примерно у 12–23% пациентов с СКВ [40]. Нейропсихиатрические проявления СКВ включают головную боль, судороги, цереброваскулярные проявления, психозы, невропатии и двигательные расстройства. Магнитно-резонансную томографию головного мозга следует назначать всем пациентам с головной болью

или судорогами для исключения нейрорепсихиатрической волчанки (люпус-энцефалита) [48]. Преимущественная терапевтическая стратегия предполагает назначение ГК и циклофосфамида.

#### Поражение глаз

Глазные проявления также распространены при СКВ. Сухой кератоконъюнктивит встречается у 25% пациентов [63]; передний увеит, кератит и эписклерит встречаются реже. Пациенты с СКВ, у которых возникают жалобы на боль в глазах и нарушения зрения, требуют срочной консультации офтальмолога [63].

#### Кроветворная система

Гематологические проявления, связанные с СКВ, включают лейкопению, лимфопению, гемолитическую анемию и тромбоцитопению. Пациенты с тяжелой лейкопенией имеют повышенный риск инфицирования, а пациенты с анемией могут нуждаться в терапии эритропоэтинами и заместительных гемотрансфузиях.

#### Сердечно-сосудистая система

Наиболее частые проявления поражения сердечно-сосудистой системы – экссудативный перикардит (у 50% больных) в рамках полисерозита. Кроме того, довольно часто можно наблюдать поражение эндокарда в виде поражения митрального, аортального или трикуспидального клапанов с формированием их недостаточности и асептический эндокардит (Либмана-Сакса) [54]. Было отмечено и повышенный риск развития на фоне СКВ такого коморбидного состояния, как атеросклероз. В популяции женщин с СКВ отмечается более ранняя манифестация сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в когорте Framingham женщины в возрасте 35–44 года, у которых была СКВ, по сравнению с группой того же возраста без СКВ, имели значительно повышенный риск инфаркта миокарда [74]. Повышенный риск раннего и прогрессирующего атеросклероза у этих пациентов предполагает, что есть множество СКВ-ассоциированных факторов, таких, как почечная недостаточность, цитокины, медиаторы воспаления, антифосфолипидные антитела, окисленный липопротеин низкой плотности и неблагоприятные эффекты лечения, которые вызывают ранние сердечно-сосудистые заболевания и осложнения [62]. Кроме того, СКВ в свою очередь является независимым фактором риска развития атеросклероза, согласно данным Американской ассоциации кардиологов [4].

#### Дыхательная система

Клинически поражение легких при СКВ может варьироваться от незначительной плевритической боли при серозите до угрожающих жизни осложнений, таких, как альвеолярное кровотечение [39]. Плеврит встречается у 17–60% пациентов с СКВ [39]. Лечение основывается на типе и степени тяжести поражения легких и может включать ГК, иммунодепрессанты и плазмаферез [10].

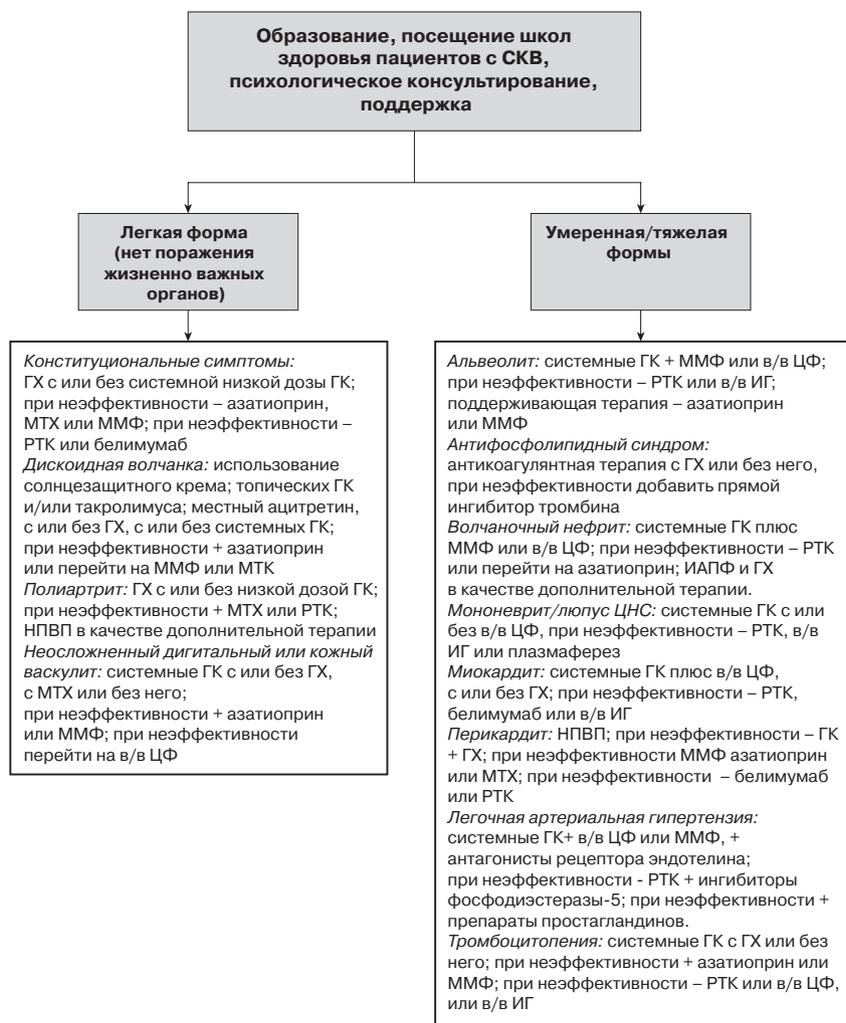


Рис. 2. Менеджмент пациента с системной красной волчанкой

*Примечания:* в/в – внутривенно, ГК – гидроксихлорохин, ГК – глюкокортикоид, ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИГ – иммуноглобулин, МТХ – метотрексат, ММФ – мофетил микофенолат, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, РТК – ритуксимаб, ЦНС – центральная нервная система, ЦФ – циклофосфамид.

#### Репродуктивная система

Беременные женщины с СКВ имеют повышенный риск самопроизвольных аборт, мертворождений и задержку внутриутробного развития плода. Беременность может также увеличивать активность заболевания и вызывать обострения. Хотя женщины с СКВ могут использовать большинство методов контрацепции, пациенткам с антифосфолипидным синдромом использование эстрогенсодержащих контрацептивов противопоказано из-за повышенного риска тромбозов [17]. Женщины с рецидивирующими прерываниями беременности должны пройти обследование на наличие антифосфолипидного синдрома.

#### Мониторинг и осложнения

Все пациенты с СКВ должны получать постоянное образование, информацию о заболевании, консультации и поддержку. Врачи первичного медико-санитарного звена могут контролировать больных с легким течением СКВ, которые не затрагивают жизненно важных органов. Пациентов с высокой активностью заболевания, осложнениями или неблагоприятными последствиями лечения следует направлять к ревматологу. Семейные врачи могут также кон-

Лекарственные препараты, применяемые в терапии системной красной волчанки

Лекарственные препараты	Показания	Дозы	Мониторинг и меры предосторожности
Азатиоприн	Люпус-нефрит, тяжелая форма СКВ	1,5–2,5 мг на 1 кг в день	ОАК и биохимический анализ крови по крайней мере каждые 3 мес для мониторинга миелосупрессии, гепатотоксичности и лимфопролиферативных расстройств
Глюкокортикоиды	Низкие дозы для лечения СКВ без повреждение жизненно важных органов; высокие дозы при поражении ЦНС, волчаночном нефрите, рефрактерных состояниях и тромбоцитопении	Низкая доза: ≤ 10 мг преднизолона в сутки Высокие дозы: 40–60 мг преднизолона в сутки	Уровни глюкозы каждые 3–6 мес, липидный профиль и денситометрия ежегодно; с осторожностью назначать пациентам с гипертонией, гипергликемией, гиперлипидемией, остеопорозом или инфекцией
Циклофосфамид	Люпус-нефрит, тяжелая форма СКВ	От 1 до 3 мг на 1 кг в день	ОАК, ОАМ и биохимический анализ крови по крайней мере каждые 3 мес для мониторинга миелосупрессии, злокачественных новообразований, иммуносупрессии и геморрагического цистита
Гидроксихлорохин	Долгосрочное протективное влияние на СКВ-ассоциированные поврежденные органы	200–400 мг в день	Офтальмологическое обследование каждые 6–12 мес для мониторинга повреждения сетчатки
Метотрексат	Аррит, кожная волчанка, серозиты, тяжелая форма	7,5–25 мг на неделю	ОАК и биохимический анализ крови по крайней мере каждые 3 мес для мониторинга миелосупрессии, фиброз печени, рентген легких каждые 6–12 мес для мониторинга легочных инфильтратов и фиброза легких
Мофетила микофенолат	Волчаночный нефрит, рефрактерная СКВ	2–3 г в день	ОАК и биохимический анализ крови по крайней мере каждые 3 мес для мониторинга миелосупрессии и инфекции
Нестероидные противовоспалительные препараты	Боль в суставах	Зависит от препарата	ОАК и исследование функции печени и почек ежегодно; использовать с осторожностью у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением, гастропатиями, заболеваниями печени или почек, гипертонией
Ритуксимаб	Рефрактерная тяжелая СКВ	Две 1 гр дозы в/в, две недели подряд	ОАК каждые 2–4 мес; использовать с осторожностью у пациентов с анамнезом реакции на инфузию
Белимумаб	СКВ	10 мг на 1 кг в/в в день	Мониторирование тяжелой инфекции и злокачественных новообразований
Дополнительная терапия	Коморбидные состояния	В зависимости от препарата	Антигипертензивные, гиполипидемические средства, гипогликемические средства, антиагреганты / антикоагулянты и антирезорбтивная терапия, препараты кальция и витамина D3

Примечания: ОАК – общий анализ крови, ОАМ – общий анализ мочи, в/в – внутривенно, СКВ – системная красная волчанка.

тролировать активность заболевания и терапию у пациентов с умеренной и тяжелой СКВ.

Измерение уровней anti-dsДНК, комплементов и креатинина, развернутый общий анализ крови и анализ мочи должны проводиться каждые 3–6 мес для мониторинга активности заболевания. Пациентам, получающим гидроксихлорохин, необходимо проводить ежегодные обследования глазного дна. У пациентов, получающих ГК, следует четко подсчитывать суммарную дозу (месячную и годовую), регулярно проводить скрининг на дислипидемию, диабет, остеопороз и гастропатию. Для пациентов, которые получают длительную иммуносупрессивную терапию, следует рассмотреть возможность иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгатной

вакциной (Pnevnar) с последующей 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (Pneumovax) [13].

Вакцинация живыми вакцинами противопоказана пациентам с СКВ, особенно когда они получают иммуносупрессивную терапию, и их следует отложить как минимум на 1 мес до завершения терапии. В табл. 3 приведены данные для мониторинга приема лекарственных препаратов, используемых в лечении СКВ.

Пациенты с СКВ имеют более высокий уровень смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, заболевания почек, неходжкинской лимфомы и рака легких [25]. В табл. 4 приведены рекомендации для мониторинга проявлений и осложнений, связанных с СКВ.

Последующее наблюдение и мониторинг осложнений СКВ

Осложнения	Частота динамического наблюдения за пациентом	Профилактика, мониторинг и менеджмент
Нет осложнений; неактивная/ стабильная СКВ, легкое течение	Каждые 3–6 мес	Собрать анамнез клинических особенностей течения СКВ, физикальное обследование, ОАК, уровень креатинина, анализ мочи, уровни anti-dsДНК и комплементов С3, С4; своевременный соответствующие профилактические рутинные скрининговые обследования и вакцинация
Поражение сердечно-сосудистой системы	Каждый визит	Оптимальный контроль волчанки с минимальным использованием ГК; разумное использование противомаларийных препаратов и других иммунодепрессантов. Отказ от курения, адекватные физические упражнения, диета с низким содержанием холестерина, гиполипидемическая терапия, контроль артериального давления, скрининг на сахарный диабет
Инфекция	Каждое посещение	Своевременная вакцинация; адекватное использование иммунодепрессантов
Злокачественные новообразования	Ежегодно	Своевременные рутинные скрининговые обследования для исключения паранеопластического процесса; особое внимание для злокачественных заболеваний высокого риска (например, гематологические, неходжкинские лимфомы, легкие, шейка матки)
Умеренная/ тяжелая СКВ с осложнениями	Часто	Мониторинг совместно с ревматологами и специалистами по лечению СКВ
Впервые выявленный люпус-нефрит	Ежемесячно или чаще	Общий анализ мочи, уровень белка в моче за 24 часа, клиренс креатинина, ОАК, уровни холестерина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, натрия и калия; комплементемия и anti-dsДНК
Поражение почек	Каждые 3 мес или чаще, в зависимости от активности и тяжести заболевания	Регулярный скрининг протеинурии и гематурии; уровень креатинина сыворотки крови; для пациентов с хроническим заболеванием почек, вакцинация с 13-валентной пневмококковой конъюгатной вакциной (Превнар) или 23-валентной пневмококковой полисахаридная вакцины (Pneumovax)
Тяжелая гемолитическая анемия	Еженедельный	Оценка гематокрита, подсчет ретикулоцитов, может потребоваться гемотрансфузия
Тяжелая тромбоцитопения (<50000 клеток на мм <sup>3</sup> )	Еженедельный	Еженедельный подсчет тромбоцитов; может потребоваться трансфузия тромбоцитарной массы
Прием высоких доз глюкокортикоидов	Каждый визит	Рассмотреть вопрос о назначении стероидсберегающего агента, использование минимально возможной дозы для достижения оптимального клинического эффекта; контроль уровня глюкозы каждые 3–6 мес; липидный профиль ежегодно; ДРА каждые 1–2 года; поддерживать высокий индекс подозрений по поводу аваскулярного некроза костной ткани при появлении острой боли в суставах
Прием низких доз глюкокортикоидов	Каждый визит	Прием минимально возможной эффективной дозы; здоровое питание с адекватной физической активностью; отказ от курения; ежегодная оценка липидного профиля и уровня глюкозы; ДРА каждые 1–2 года для пациентов, получающих длительную терапию. При хронической поддерживающей терапии СКВ стероидная доза не должна превышать 5–10 мг/сут преднизолона
Прием гидроксихлорохина	Каждые 6–12 мес	Офтальмологическое обследование для выявления поражения сетчатки доза не более 6,5 мг на 1 кг в сутки. Длительное лечение противомаларийными препаратами благоприятно влияет не только на контроль активность болезни, а и на уменьшение степени повреждения органов и показатели смертности. Гидроксихлорохин следует рассматривать для лечения всех больных СКВ. Гидроксихлорохин безопасен и может быть назначен даже во время беременности и кормления грудью
Лечение иммуносупрессивными или цитотоксическими агентами	Каждые 2 нед первые 3 мес, затем один раз в 3 мес	ОАК и оценка функции печени перед началом лечения, затем каждые 1–2 нед в начале терапии, затем каждые 1–3 мес; рациональное использование иммунодепрессантов, настороженность в отношении признаков и симптомов инфекционных заболеваний; рутинный скрининг малигнизации; избегание живых вакцин; если живые вакцины необходимы, то назначение через 1 мес после завершения терапии. Получение низкой дозы

Примечания: ДРА – двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, ГК – глюкокортикоиды, ОАК – общий анализ крови, ОАМ – общий анализ мочи, anti-dsДНК – антитела к двуцепочечной ДНК.

## Наиболее часто задаваемые вопросы в практике семейных врачей

### Что вызывает волчанку?

Согласно существующей парадигме, триггером СКВ может быть генетическая предрасположенность пациента при воздействии определенных факторов риска окружающей среды. Эпигенетические модификации [31] опосредуют негативное влияние окружающей среды на иммунологические реакции, в конечном итоге приводя к воспалительным и аутоиммунным отклонениям, характеризующимися выработкой аутоантител и повреждением тканей собственного организма [65]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что повышенный риск развития СКВ связан с воздействием кристаллического диоксида кремния, курением сигарет, использованием оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапией, в то время как существует обратная связь с употреблением алкоголя [51].

### СКВ относится к редким заболеваниям?

СКВ долгое время воспринималось как редкое заболевание, но в последних исследованиях это положение оспаривается [55]. Существует общемировая тенденция к увеличению как распространенности, так и заболеваемости СКВ [43]. В течение предыдущих десятилетий отмечается увеличение числа новых случаев почти в 3 раза, что вероятно связано, в первую очередь, с лучшим распознаванием более легких форм заболевания [43]. СКВ чаще встречается в городах по сравнению с сельскими районами, и есть косвенные доказательства того, что на эту разницу могут влиять факторы образа жизни и окружающей среды [21]. Ввиду значительных различий между регионами, этническими группами и расами для семейных врачей очень важно быть информированным об эпидемиологии и бремени СКВ в интересующей их популяции.

### Играет ли роль этническая принадлежность в заболеваемости СКВ?

Многочисленные исследования сообщают об увеличении частоты СКВ у небелых людей (распространенность от 5 до 9 раз больше по сравнению с белыми), а именно в таких этнических группах, как африканцы и жители Юго-Восточной Азии [36]. Кроме того, такие этнические группы, как латиноамериканцы, имеют тенденцию к более тяжелой степени заболевания, более высокой активности и необратимым повреждениям органов, а также большое количество коморбидностей (повышенный риск сердечно-сосудистых событий) [67].

### Гендерные различия: СКВ встречается у мужчин?

Недавний обзор F. Rees и соавторов [57] подтверждает, что женщины имеют гораздо более высокую заболеваемость, чем мужчины. В среднем соотношение частоты СКВ у женщин и мужчин составляет 10–15:1 у взрослых и 3–5:1 у детей [11]. Примечательно, что время начала заболевания, клинические проявления, коморбидность и течение заболевания значительно различаются у пациентов мужского и женского пола. У пациентов мужского пола более внезапное начало и более тяжелые проявления заболевания из-за нефрита и серозита [53]; при этом отмечается рост заболеваемости СКВ именно у мужчин [21].

### Роль возраста: СКВ – это заболевание молодого возраста или может дебютировать в любом возрасте?

СКВ может развиваться в любом возрасте [53] и имеет тенденцию дебютировать позже у мужчин (с 5-го по 7-е десятилетие жизни), чем у женщин (3-го по 5-е десятилетие) [56, 57]. Во многих исследованиях средний возраст начала СКВ составляет 35–45 лет. Данные, взятые из документов

первичной медицинской помощи в Великобритании, продемонстрировали, что средний возраст диагностики СКВ составляет приблизительно 49 лет у мужчин и 48 лет у женщин. Соответственно, семейные врачи должны подозревать СКВ не только у пациентов юношеского и молодого возраста, но и не игнорировать развитие СКВ у пациентов в возрасте 50 или 60 лет [50]. Детская волчанка составляет 10–20% всех случаев СКВ, и по сравнению со взрослыми дети имеют более значимое поражение почек и нервной системы [37].

### Когда необходимо заподозрить СКВ на этапе первичной медицинской помощи?

При СКВ в патологический процесс может вовлекаться любой орган или система. Следующие пункты могут быть полезны для понимания эволюции болезни в реальности.

Во-первых, не все проявления/симптомы появляются одновременно, иногда между ними может существовать временной интервал в несколько месяцев или даже лет. Темп прогрессирования волчанки и появление новых симптомов может значительно варьировать. У большинства пациентов наиболее ранними жалобами являются общие конституциональные симптомы (особенно усталость/немотивированная слабость), поражение слизистых оболочек, кожи (в том числе фотосенсибилизация) и скелетно-мышечной системы [32]. Следует отметить, что для СКВ не существует какой-либо конкретной комбинации симптомов, однако необходимо помнить, что СКВ – это прежде всего комбинация симптомов! Одновременное поражение опорно-двигательного аппарата (артралгии/артрит), изменения кожи и усталость могут быть дебютными симптомами СКВ, поэтому всех пациентов с подобным симптомокомплексом необходимо тестировать на возможную СКВ [32]. Кроме того, достаточно часто нефрит может быть начальным проявлением волчанки, подчеркивая таким образом роль семейных врачей в выявлении ранних признаков поражения почек с помощью простых и недорогих анализов (например, общий анализ мочи).

### Когда направлять пациента к ревматологу с диагнозом «возможная СКВ»?

Если анамнез и физическое обследование не наводят на размышления о клинически явном заболевании, и лабораторное исследование показывает только изолированный низкий титр положительного ANA, пациент может наблюдаться у семейного врача с обязательным образованием и получением информации остораживающих признаках и симптомах. На сегодня пациенты, требующие последующего наблюдения специалиста, охватывают лиц с семейным анамнезом СКВ или этническую группу повышенного риска [36]. Существование положительного ANA и одного или нескольких других возможных симптомов СКВ – наиболее частая причина направления пациента к ревматологу на консультацию для исключения СКВ [6]. В реальной практике СКВ следует подозревать у любого пациента, у которого наблюдаются необъяснимые проявления с участием двух или более систем (например, поражение кожи и суставной синдром или изменения в общем анализе мочи и суставной синдром, или сочетание суставного и анемического синдромов без установления явной причины) [54].

### Диагностические шаги у пациентов с предполагаемой СКВ: исследование, какие серологические маркеры необходимо использовать на уровне первичной медицинской помощи?

СКВ – это заболевание с большим количеством обнаруживаемых антител (более 100), однако наиболее часто в качестве скринингового теста используют антинуклеарные антитела (ANA) из-за их высокой чувствительности [64]. Со-

ответственно, ANA при титре 1:80 (посредством непрямой иммунофлюоресценции) был введен в качестве критерия включения для новых, разрабатываемых критериев классификации СКВ [42]. Тем не менее 27% экспертов Международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки говорят о диагностике СКВ даже при отсутствии положительного ANA [59]. Было показано, что ANA часто предшествуют клиническому началу волчанки и могут быть полезными на этапах первичной помощи для раннего распознавания заболевания. Однако основным недостатком ANA является низкая диагностическая специфичность, поскольку положительный тест можно обнаружить при многих других аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные заболевания печени и миастения), а также у здоровых людей, особенно в низких титрах [54]. На практике ANA следует назначать только в случаях, когда у взрослых или детей есть признаки и/или симптомы, указывающие на наличие СКВ. Ограничивая тестирование ANA, врачи общей практики могут избежать ненужных направлений, уменьшить медицинские расходы и беспокойство для пациента и его семьи. Если ANA отрицательный – его можно повторить, когда появляются новые или ухудшаются признаки и симптомы, указывающие на диагноз СКВ [25]. Другие специфические аутоантитела, применяемые для подтверждения диагноза СКВ, являются anti-dsДНК, которые можно использовать как для диагностики, так и для оценки активности заболевания, а anti-Sm антитела являются высокоспецифичными для СКВ.

#### **Какие критерии следует использовать для диагностики СКВ?**

Диагностика СКВ все еще основывается на клинической проницательности опытных ревматологов, поскольку до сих пор никакие диагностические критерии не были валидизированы. Классификационные критерии ACR 1997 года и SLICC 2012 года [52] отражают вышеописанную картину многогранной болезни, и, хотя были созданы для эпидемиологических исследований, они часто используются в клинической практике для поддержки первоначальных диагностических представлений [64]. Для первичной медицинской помощи важным является то, что критерии SLICC 2012 года показывают общую более высокую чувствительность по сравнению с критериями ACR 1997 года, особенно в начале заболевания (то есть первые 5 лет: 89,3% против 76,0% соответственно) [35]. Примечательно, что примерно в 22% случаев клинический диагноз СКВ предшествовал определению диагноза на основе ACR как минимум на 1 год. Эти данные свидетельствуют о том, что на уровне популяции не все индивидуумы, у которых эксперт-ревматолог диагностировал СКВ, соответствуют критериям классификации [21]. С этой целью Руководящий комитет, назначенный совместно Европейской противоревматической лигой (EULAR) и ACR, работает над новым набором критериев классификации СКВ, разрабатывая систему взвешенных оценок, которая, возможно, будет полезна для ранних стадий заболевания. Тем не менее практическое сообщение для семейного врача состоит в том, что классификационные критерии полезны в качестве напоминания и руководства для рассмотрения диагноза СКВ и направление специфических случаев узким специалистам для дальнейшей оценки.

#### **Какие заболевания могут мимикрировать под СКВ?**

Дифференциальный диагноз важен в диагностике волчанки, так как многие другие аутоиммунные заболевания имеют клиническое сходство (включая положительные анализы ANA), такие, как:

- аутоиммунный гепатит,

- дерматомиозит,
- воспалительные миопатии,
- ювенильный идиопатический артрит,
- первичный билиарный цирроз,
- ревматоидный артрит,
- синдром Шегрена,
- системный склероз [9].

Кроме того, мимикрировать под СКВ могут инфекции (особенно парвовирус), новообразования и прием лекарственных препаратов (гидралазин, прокаинамид, ингибиторы изониазида, миноциклина, дилтиазема и ФНО). Пациенты имеют клинические и лабораторные особенности, напоминающие СКВ – лекарственная волчанка [9]. Кроме того, существует ряд перекрестных синдромов, которые сочетают характеристики СКВ с признаками других заболеваний, включая ревматоидный артрит, полимиозит/дерматомиозит, системный склероз и синдром Шегрена [34]. Термин «смешанное заболевание соединительной ткани» используется для определения комбинации клинических проявлений СКВ, системного склероза и полимиозита / дерматомиозита в присутствии антител против U1-RNP. Основными симптомами этого заболевания являются полиартрит, отек рук, феномен Рейно, склеродактилия, миозит и гипомобильность пищевода, а прицельные исследования продемонстрировали низкую частоту развития другого определенного заболевания соединительной ткани [20].

#### **Каковы основные проблемы/вопросы больных СКВ?**

Основные страхи пациентов с СКВ связаны с потенциальным ухудшением основного заболевания, возможной зависимостью от других, невозможностью заботиться о своих детях и вероятностью передачи СКВ своим детям [19]. Несоблюдение рекомендуемой терапии чаще встречается на первых этапах из-за трудностей, с которыми сталкиваются пациенты при принятии хронического заболевания, требующего пожизненного сложного лечения [19]. Интересно отметить, что из 10 основных проблем, предъявленных пациентами, только две были общими с 10 основными проблемами врачей, и наоборот: большинство из того, что врачи оценили выше, были оценены пациентами ниже, что свидетельствует о наличии разрыва в общении [22]. В этом контексте семейный врач может помочь облегчить беспокойство пациентов и улучшить их приверженность терапии.

#### **Какие наиболее тяжелые формы СКВ?**

Волчаночный нефрит представляет собой одно из самых серьезных осложнений СКВ с учетом повышенной заболеваемости, развития терминальной почечной недостаточности и высокого уровня смертности [2], поэтому раннее подозрение и выявление заболевания на уровне первичной медицинской помощи имеет первостепенное значение. Нейропсихиатрическая волчанка также является тяжелым и жизнеугрожающим фенотипом СКВ [21] и охватывает широкий спектр неврологических и психиатрических проявлений различной степени тяжести, такие, как судороги, когнитивная дисфункция, психоз и депрессия [69]. Таким образом, семейные врачи должны вовремя оценить такие случаи и заподозрить СКВ для раннего назначения специфического лечения [69].

#### **Что такое антифосфолипидный синдром (АФЛС)?**

АФЛС – это сочетание тромбоза и/или привычного невынашивания беременности с антифосфолипидными антителами (аФЛ) и/или волчаночным антикоагулянтом, и/или антикардиолипиновыми антителами (аКЛ), и/или антителами к анти-β2-гликопротеину. АФЛС может быть первичным, однако он диагностируется как вторичный вариант у 15–20% пациентов с СКВ [14]. У пациентов с СКВ с аФЛ чаще встре-

чаются тромбоз, невынашивание беременности, поражение клапанов сердца, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, поражения почек и когнитивные нарушения, а также наблюдается более тяжелое повреждение тканей и органов [12]. На уровне первичной медико-санитарной помощи следующие друг за другом выкидыши и/или необъяснимое тромбозы, особенно в отсутствие традиционных факторов риска, должны вызывать подозрение по поводу АФЛС [12].

### **Беременность и СКВ: что делать?**

Поскольку СКВ часто диагностируют в детородном возрасте, вопросы репродуктивного здоровья имеют отношение к повседневной практике семейного врача. Несмотря на то что фертильность в целом сохраняется и частота живорождений колеблется в пределах 85–90%, беременность среди женщин с СКВ все еще считается беременностью высокого риска [41]. В частности, существует повышенный риск возникновения обострения заболеваний и осложнений, связанных с беременностью, таких, как преэклампсия и эклампсия [41]. Существует также повышенный риск преждевременных родов, задержка внутриутробного развития плода и волчанка новорожденных [70]. С этой целью EULAR выпустил конкретные рекомендации по стратификации риска и ведению беременности у женщин с СКВ [3]. В этом контексте семейные врачи могут играть важную роль, особенно на этапе до зачатия, оценивая воздействия любых потенциально вредных лекарств.

### **СКВ и мультиморбидность: на что следует обратить внимание семейному врачу?**

СКВ часто отягощена различными коморбидными состояниями (сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, злокачественные новообразования, инфекции и остеопороз) [23]. Сопутствующие заболевания оказывают негативное влияние на качество жизни, трудоспособность и выживаемость пациентов с СКВ, приводя к неэффективности патогенетического лечения, увеличению числа госпитализаций и затрат здравоохранения для таких пациентов [71]. У мужчин с СКВ чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания/инсульт и рак. Причем, как уже говорилось, СКВ считается независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца. У пациентов женского пола наблюдается более высокий уровень частоты инфекций и остеопороза. Примечательно, что пациенты в более молодых возрастных группах подвергаются наибольшему риску возникновения сопутствующих заболеваний по сравнению со здоровыми [57]. Сопутствующие заболевания могут со временем меняться в зависимости от возраста пациента и использования лекарств, поэтому их наличие, тяжесть и влияние на основное заболевание следует оценивать регулярно, что требует высокой настороженности и осведомленности семейного врача.

Недавно проведенный мета-анализ выявил как минимум двукратный повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СКВ, причем у пациентов пожилого возраста отмечен самый высокий абсолютный риск, а у молодых женщин – очень высокий относительный риск по сравнению с общей популяцией [60]. Гипертония распространена до 75% в различных когортах СКВ [23]. Распространенность же дислипидемии колеблется от 36% при установлении диагноза и до 60% через 3 года [66]. Распространенность сахарного диабета составляет от 2,7% до 7% и увеличивается после установлении диагноза, достигая 14% [23]. Ожирение (определяемое как индекс массы тела [ИМТ] > 30 кг/м<sup>2</sup>) присутствует примерно у трети пациентов с СКВ [38].

Исходя из вышеперечисленного, семейному врачу необходимо регулярно скринировать пациентов с СКВ и рас-

сказывать им о модификации образа жизни для уменьшения традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких, как курение и ожирение, регулярно проводить обследования для своевременной диагностики сахарного диабета, гипертонии и дислипидемии и оптимизации риска в соответствии с национальными руководящими принципами. Мониторинг цифр артериального давления и лечение артериальной гипертензии до целевых цифр аналогичны для пациентов с различной сопутствующей патологией. Пациенты с СКВ и высоким 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений должны получать статины на долговременной основе [46].

Следует также отметить, что у пациентов с СКВ частота атопического дерматита и астмы почти в 2 раза выше по сравнению с пациентами без СКВ [33]. Общий уровень заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких был в 1,7 раза выше у пациентов с СКВ, чем в контрольной группе в популяционном когортном исследовании [61]. Инфекции также являются актуальной проблемой для пациентов с СКВ. Известно, что 34–52% госпитализаций при СКВ связаны с инфекционными осложнениями, возникшими на фоне заболевания, включая пневмонию и оппортунистические инфекции (пневмоцистную пневмонию, опоясывающий лишай, цитомегаловирус) [47]. Наконец, суммарный коэффициент риска для всех типов злокачественных заболеваний у пациентов с СКВ был оценен в 1,28 [24], что связывают с патогенетическими построениями основного ревматического заболевания, включая воспалительный процесс, иммунологические нарушения и внешние воздействия, такие, как курение и вирусные инфекции. В частности, СКВ связана с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина и множественной миеломы [5]. Фибромиалгия является еще одной частой сопутствующей патологией, усугубляющей течение и усложняющей менеджмент заболевания. У 6–22% больных волчанкой, особенно после первых 5 лет от установления диагноза, выявляются симптомы фибромиалгии [30]. Кроме того, распространенность депрессии и тревоги составляли 30–39% и 40% соответственно у пациентов с СКВ, что значительно выше, чем в популяции здоровых лиц и у пациентов с другими ревматическими болезнями [72].

### **Нужно и можно ли иммунизировать пациентов с СКВ?**

Противопневмококковая и антигриппозная иммунизация рекомендуется всем больным СКВ [7, 15] согласно графика прививок и групп риска. Живые противовирусные вакцины противопоказаны при приеме иммунодепрессантов, включая преднизолон в дозе > 20 мг/сут, однако живые ослабленные вакцины разрешены при наличии жизненных показаний к их назначению. Как правило, вакцинация должна проводиться во время неактивной, контролируемой СКВ, что требует определенной подготовки пациентов к периоду вакцинации. Пациентам с СКВ в возрасте до 40 лет показана иммунизация, направленная на herpes zoster. Более того, существуют данные, свидетельствующие, что вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) безопасны и необходимы пациенткам с СКВ, учитывая увеличение заболеваемости аномалиями шейки матки из-за ВПЧ в популяции этих пациентов [26].

### **ВЫВОДЫ**

Для пациентов с СКВ основополагающим в менеджменте является модель комплексной медицинской помощи с участием семейного врача. В реальных условиях это далеко от идеала, так как многие больные СКВ обычно не консультируются с семейным врачом и, что важно, многие врачи не чувствуют себя уверенно в лечении такого сложного на их

взгляд заболевания, как волчанка. Интересно, что семейные врачи считают СКВ более тяжелым состоянием, чем ревматологи (и пациенты) на самом деле – в исследовании семейные врачи диагностировали только 11% случаев СКВ из популяции пациентов с достоверной волчанкой [68]. Современные рекомендации по ведению пациента с СКВ (особенно с неактивным заболеванием) предлагают совместный менеджмент врача-ревматолога и семейного врача.

В связи с тем, что пациенты с соответствующими клиническими признаками, в частности с СКВ, чаще консультируются с семейным врачом в течение 5-летнего периода до установления диагноза, появляется возможность умень-

шить задержку диагностики на этапе первичной медицинской помощи [57]. Кроме того, из-за полиорганной природы заболевания пациентам часто приходится сталкиваться с раздробленной системой здравоохранения, поскольку им нужно еще больше консультаций узких специалистов, особенно в случае серьезных, мультисистемных и коморбидных проявлений, что значительно усложняет взаимопонимание пациента и врача и приверженность к лечению в связи со множественными консультациями различными специалистами. Поэтому междисциплинарная специализированная помощь при лечении СКВ может быть улучшена и объединена только семейным врачом!

**Менеджмент хворих на системний червоний вовчак на етапі первинної медичної допомоги: відповіді на типові запитання**

**І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна**

Системний червоний вовчак (СЧВ) є аутоімунним захворюванням, при якому уражаються багато систем і органів, у тому числі шкіра, опорно-руховий апарат, нирки, кров, легені, серцево-судинна, нервова і репродуктивна системи. Сімейні лікарі повинні знати клінічні маніфестуючі прояви СЧВ для його ранньої і своєчасної діагностики, спостерігати за пацієнтами з легким перебігом захворювання, розпізнавати насторожуючі ознаки загострення, що вимагають скерування пацієнта до ревматолога, і допомогти в моніторингу активності і лікування захворювання у пацієнтів з помірним і тяжким перебігом.

Американський коледж ревматологів пропонує 11 класифікаційних критеріїв для діагностики СЧВ. При наявності у пацієнта принаймні чотирьох із запропонованих критеріїв, СЧВ може бути діагностований з 95% специфічністю і 85% чутливістю. Усі пацієнти з СЧВ повинні отримувати інформацію щодо захворювання, регулярні консультації і лікарську підтримку. Гідроксихлорокін є наріжним каменем лікування, зменшуючи частоту загострень хвороби та інші загальні симптоми. Низькі дози глюкокортикоїдів можуть бути використані для лікування більшості проявів СЧВ. Застосування імунодепресантів і цитотоксичних агентів залежить від того, яка саме система органів залучена у патологічний процес. Для оптимізації лікування, для поліпшення хронічної допомоги, профілактики та скринінгу наявності коморбідних станів важлива тісна співпраця ревматолога, пацієнта і сімейного лікаря. У даному огляді ми узагальнюємо практичні рекомендації для сімейних лікарів і надаємо оновлену інформацію щодо ранньої діагностики та менеджменту пацієнта з СЧВ, обговорюємо основні супутні захворювання, що ускладнюють перебіг захворювання, і рекомендовані профілактичні заходи.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, сімейний лікар, клінічні прояви, коморбідні стани, менеджмент, первинна медична допомога, діагностика.

**Management of patients with systemic lupus erythematosus at the stage of primary care: answers to frequently asked questions**

**I. Yu. Golovach, Ye. D. Yehudina**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease in which many systems and organs are affected, including skin, musculoskeletal system, renal, lungs, hematologic, cardiovascular, nervous and reproductive systems. Family physicians should be familiar with the manifestations of lupus to aid in early diagnosis, monitoring patients with mild disease, recognizing warning signs of exacerbation that require referral to a rheumatologist, and helping to monitor disease activity and treatment in patients with moderate to severe disease.

The American College of Rheumatology offers 11 classification criteria for SLE diagnosis. If a patient meets at least four criteria, lupus can be diagnosed with 95% specificity and 85% sensitivity. All patients with SLE should receive information about the disease, regular counseling, and medical support. Hydroxychloroquine is the cornerstone of treatment, reducing the frequency of disease flares and other common symptoms. Low doses of glucocorticoids can be used to treat most manifestations of SLE. The use of immunosuppressants and cytotoxic agents depends on the body systems affected. To optimize treatment, to improve chronic care, prevent and screen for the comorbidity presence, strong collaboration between a rheumatologist, a patient, and a family physician is important. In this review, we summarize practical recommendations for family physicians and provide updated information regarding the early diagnosis and management of a patient with SLE, discuss the main associated diseases that complicate the course of the disease, and recommended preventive measures.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, family physician, clinical manifestations, comorbid conditions, management, primary medical care, diagnostics.

**Сведения об авторах**

**Головач Ирина Юрьевна** – Центр ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, 03680, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 21; тел.: (050) 654-21-88. E-mail: [golovachirina@gmail.com](mailto:golovachirina@gmail.com)

**Єгудіна Єлизавета Давидівна** – Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», кафедры внутренней медицины №3, 49000, г. Днепр, ул. Дмитрия Кедрина, 55; тел.: (099) 059-54-75. E-mail: [elizavetaegudina@gmail.com](mailto:elizavetaegudina@gmail.com)

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Aijhoni R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Comparison of systemic lupus erythematosus (SLE) patients managed early after diagnosis in specialty versus community care clinics. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1773–8. doi: 10.1007/s10067-017-3713-7.
2. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12:825–35. doi: 10.2215/CJN.0578061
3. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
4. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(9): 1785–1796.
5. Azrielant S, Tiosano S, Watad A, Mahroum N, Whitby A, Comaneshter D, et al. Correlation between systemic lupus erythematosus and malignancies: a cross-sectional population-based study. *Immunol Res.* 2017; 65:464–9. doi: 10.1007/s12026-016-8885-8
6. Bertias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:687–94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.103
7. Bragazzi NL, Watad A, Sharif K, Adawi M, Aljadeff G, Amital H, et al. Advances in our understanding of immunization and vaccines for patients with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:939–49. doi: 10.1080/1744666X.2017.1361321
8. Burgos PI, Alarcón GS. Preventive health services for systemic lupus erythematosus patients: whose job is it? *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):124.
9. Calixto OJ, Franco JS, Anaya JM. Lupus mimickers. *Autoimmu Rev.* 2014;13:865–72. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.002
10. Carmier D, Marchand-Adam S, Diot P, Diot E. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Mal Respir.* 2010;27(8):e66–e78.
11. Cattalini M, Soliani M, Caparelli MC, Cimaz R. Sex differences in pediatric rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017. doi: 10.1007/s12016-017-8642-3. [Epub ahead of print]

12. Cavazzana I, Andreoli L, Limper M, Franceschini F, Tincani A. Update on antiphospholipid syndrome: ten topics in 2017. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:15. doi: 10.1007/s11926-018-0718-4
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(40):816-819.
14. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Schoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27. doi: 10.1002/art.10187
15. Chang CC, Chang YS, Chen WS, Chen YH, Chen JH. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:37817. doi: 10.1038/srep37817
16. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Buchar).* 2011;6(4):330-336.
17. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 pt 1):341-353.
18. Drakoulogkona O, Barbuiescu AL, Rica I, Musetescu AE, Ciurea PL. The outcome of patients with lupus nephritis and the impact of cardiovascular risk factors. *Curr Health Sci J.* 2011;37(2):70-74.
19. Farinha F, Freitas F, Agueda A, Cunha I, Barcelos A. Concerns of patients with systemic lupus erythematosus and adherence to therapy – a qualitative study. *Patient Prefer Adher.* 2017;11:1213-9. doi: 10.2147/PPA.S137544
20. Ferucci ED, Johnston JM, Gordon C, Helmsick CG, Lim SS. Prevalence of mixed connective tissue disease in a population-based registry of American Indian/Alaska Native People in 2007. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1271-5. doi: 10.1002/acr.23135
21. Gergianaki I, Fanouraki A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1992-2000. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211206
22. Golder V, Ooi JY, Antony AS, Ko T, Morton S, Kandane-Rathnayake R, et al. Discordance of patient and physician health status concerns in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:501-6. doi: 10.1177/0961203317722412
23. Gonzalez LA, Alarcon GS. The evolving concept of SLE comorbidities. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:753-68. doi: 10.1080/1744666X.2017.1327353
24. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:454-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000202
25. Gordon C, Amissh-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology.* 2018;57:e1-45. doi: 10.1093/rheumatology/kev286
26. Grein IH, Groot N, Lacerda MI, Wulffraat N, Pleggi G. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:12. doi: 10.1186/s12969-016-0072-x
27. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2):159-168.
28. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(6): 797-808. doi: 10.1002/acr.21664
29. Hale ED, Treharne GJ, Lyons AC, et al. "Joining the dots" for patients with systemic lupus erythematosus: personal perspectives of health care from a qualitative study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):585-589.
30. Hallioglou S, Carlioglou A, Akdeniz D, Karaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int.* 2014;34:1275-80. doi: 10.1007/s00296-014-2972-8
31. Hedrich CM. Epigenetics in SLE. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:58. doi: 10.1007/s11926-017-0685-1
32. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2344-51. doi: 10.1002/art.22665
33. Hsiao YP, Tsai JD, Muo CH, Tsai CH, Sung FC, Liao YT, et al. Atopic diseases and systemic lupus erythematosus: an epidemiological study of the risks and correlations. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:8112-22. doi: 10.3390/ijerph110808112
34. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmu Rev.* 2013;12:363-73. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.004
35. Ines L, Silva C, Galindo M, Lopez-Longo FJ, Terroso G, Romao VC, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: systemic lupus international collaborating clinics versus American College of rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, International systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res.* 2015; 67:1180-5. doi: 10.1002/acr.22539
36. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan), New York: the manhattan lupus surveillance program. *Arthritis Rheum.* 2017;69:2006-17. doi: 10.1002/art.40192
37. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6:538-46. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121
38. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2011;63:261-8. doi: 10.1002/acr.20343
39. Keane MP, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000;55(2):159-166.
40. Lam NC, Ghetu MV, Bieniek ML. Systemic lupus erythematosus: primary care approach to diagnosis and management. *Am Family Physician.* 2016;94:284-94.
41. Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* (2017) 43:215-26. doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.009
42. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res.* 2018;70:428-38. doi: 10.1002/acr.23292
43. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2017; 56(suppl. 1):i67-77. doi: 10.1093/rheumatology/kev399
44. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
45. Madhok R, Wu O. Systemic lupus erythematosus. *BMJ Clin Evid.* 2009; 2009:1123.
46. Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, et al. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67(9):1237-1245.
47. Murray SG, Schmajuk G, Trupin L, Gensler L, Katz PP, Yelin EH, et al. National lupus hospitalization trends reveal rising rates of herpes zoster and declines in pneumocystis pneumonia. *PLoS ONE.* 2016;11:e0144918. doi: 10.1371/journal.pone.0144918
48. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010;28(1):61-73.
49. Narain S, Richards HB, Satoh M, et al. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med.* 2004;164(22):2435-2441.
50. Nightingale AL, Davidson JE, Molta CT, Kan HJ, McHugh NJ. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus Sci Med.* 2017; 4:e000172. doi: 10.1136/lupus-2016-000172
51. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:306-20. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.005
52. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686.
53. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:799-814. doi: 10.1080/1744666X.2017.1327352
54. Pramanik B. Diagnosis of systemic lupus erythematosus in an unusual presentation: what a primary care physician should know. *Curr Rheumatol Rev.* 2014;10:81-6. doi: 10.2174/157339711999150128103237
55. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334
56. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology.* 2017;56:1945-61. doi: 10.1093/rheumatology/kev260
57. Rees F, Doherty M, Lanyon P, Davenport G, Riley RD, Zhang W, et al. Early clinical features in systemic lupus erythematosus: can they be used to achieve earlier diagnosis? A risk prediction model. *Arthritis Care Res.* 2017;69:833-41. doi: 10.1002/acr.23021
58. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-28.
59. Schmajuk G, Hoyer BF, Aringer M, Johnson SR, Daikh DI, Dornier T, et al. Multi-center delphi exercise reveals important key items for classifying systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2017. doi: 10.1002/acr.23503. [Epub ahead of print].
60. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:77-95. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002
61. Shen TC, Lin CL, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, Shih CM, et al. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2014;9:e91821. doi: 10.1371/journal.pone.0091821
62. Sinicato NA, da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(1):15-19.
63. Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, Murray PI, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(12):1757-1762.
64. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, Daikh D, Dornier T, Jayne D, et al. Developing and refining new candidate criteria for systemic lupus erythematosus classification: an international collaboration. *Arthritis Care Res.* 2018;70:571-81. doi: 10.1002/acr.23317
65. Teruel M, Alarcon-Riquelme ME. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: what are the risk factors and what have we learned. *J Autoimmu.* 2016;74:161-75. doi: 10.1016/j.jaut.2016.08.001
66. Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, Urowitz MB. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:404-10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.010
67. Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Moliner J, Wojdyła D, McGwin G, Jr., Nath SK, et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin America: a commentary. *Rheumatology.* 2016; 55:436-40. doi: 10.1093/rheumatology/kev280
68. Urowitz MB, Kagal A, Rahman P, Gladman DD. Role of specialty care in the management of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002; 29:1207-10.
69. Wadat A, Tiosano S, Bragazzi NL, Brigo F, Comanesher D, Cohen AD, et al. Epilepsy among Systemic Lupus Erythematosus Patients: insights from a Large Database Analysis. *Neuroepidemiology.* 2018;50:1-6. doi: 10.1159/000485136
70. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus.* 2017; 26:563-71. doi: 10.1177/0961203316686704
71. Yang Y, Thumboo J, Earnest A, Yong SL, Fong KY. The effect of comorbidity on hospital mortality in patients with SLE from an Asian tertiary hospital. *Lupus.* 2014; 23:714-20. doi: 10.1177/0961203314522340
72. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017; 17:70. doi: 10.1186/s12888-017-1234-1
73. Zoma A. Musculoskeletal involvement on systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(11):851-853.
74. Zully S, Regnault V, Selton-Suty C, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation.* 2011;124(2):215-224.

Статья поступила в редакцию 15.04.2019