

Обзор VI научно-образовательного курса EULAR, посвященного системной красной волчанке (Италия, Пиза, 1–6 сентября 2013 г.)

Т.А. Панафидина

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина
panafidina@inbox.ru

Contacts:
Tatiana Panafidina
panafidina@inbox.ru

Поступила 18.12.13

В статье представлен краткий обзор материалов лекций и практических занятий VI научно-образовательного курса Европейской антиревматической лиги (EULAR), посвященного системной красной волчанке (СКВ), проходившего в начале сентября 2013 г. в итальянском городе Пиза. Целями курса являются обучение молодых практикующих ревматологов ранней диагностике, своевременному и адекватному лечению с учетом современных представлений об этиопатогенезе СКВ, применению рекомендаций и классификационных критериев EULAR, разбор трудных клинических случаев. Основные вопросы данного курса касались поражения нервной системы при СКВ, волчаночного нефрита, терапии традиционными и генно-инженерными биологическими препаратами, ведения беременности при СКВ, необходимости стандартизации методов диагностики и лечения этих состояний.

Ключевые слова: VI научно-образовательный курс EULAR; системная красная волчанка; поражение нервной системы при системной красной волчанке; волчаночный нефрит; беременность при системной красной волчанке; глюкокортикоиды; иммуносупрессанты.

Для ссылки: Панафидина Т.А. Обзор VI научно-образовательного курса EULAR, посвященного системной красной волчанке (Италия, Пиза, 1–6 сентября 2013 г.). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):230–237.

AN OVERVIEW OF THE VI EULAR SCIENTIFIC EDUCATIONAL COURSE DEDICATED TO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (PISA, ITALY, SEPTEMBER 1–6, 2013)

T.A. Panafidina

The article presents an overview of the lectures and workshops of the VI scientific educational course by the European League against Rheumatism (EULAR) dedicated to systemic lupus erythematosus (SLE), which was held in Pisa, Italy, in early September 2013. The course aims were to train young practicing rheumatologists to make early diagnosis and provide timely and adequate treatment with allowance for the current concepts of SLE etiopathogenesis; the use of the EULAR recommendations and classification criteria; and analysis of complex clinical cases. The main issues of this course included lesion of the nervous system in SLE, lupus nephritis, therapy with traditional and biological response modifiers, management of pregnancy in SLE patients, the need for standardization of the methods for the diagnosis and treatment of these conditions.

Keywords: VI EULAR scientific educational course; systemic lupus erythematosus; lesion of the nervous system in systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; pregnancy in systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; immunosuppressants.

Reference: Panafidina T.A. An overview of the VI EULAR scientific educational course dedicated to systemic lupus erythematosus (Pisa, Italy, September 1–6, 2013). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):230–237.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-230-237>

Вдохновителем и главным организатором данного курса является профессор S. Bombardieri. Курс проходит каждые 2 года, начиная с 2003 г., всегда в г. Пизе, где живет и работает профессор. Программа ориентирована на молодых (до 40 лет) ревматологов из разных стран, желающих получить самую современную и актуальную информацию по этиологии, патогенезу и лечению системной красной волчанки (СКВ). Принимая во внимание мультидисциплинарность данной проблемы, лекторами этих курсов являются не только самые известные ревматологи, но и представители смежных специальностей: неврологи, нефрологи, акушеры-гинекологи, дерматологи, иммунологи (всего 36 лекторов из 12 стран).

Ключевыми темами данного курса являлись: поражение нервной системы при СКВ,

волчаночный нефрит (ВН), терапия традиционными и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), ведение беременности при СКВ.

Поражение нервной системы при системной красной волчанке (лекторы P.L. Meroni, Италия; M.F. Moraes-Fontes, Португалия; M. Govoni, Италия; G.Bertsias, Греция)

Мое глубокое убеждение состоит в том, что СКВ — прежде всего неврологическая болезнь, при которой могут быть вовлечены другие органы.

Graham R.V. Hughes (1998)

Нейролюпус, или нейропсихические расстройства при СКВ (НПСКВ), — разнообразные диффузные или очаговые поражения

центральной (ЦНС), периферической и/или автономной нервной системы, а также психические расстройства при СКВ, в отсутствие инфекции, метаболических нарушений и побочного влияния лекарственных препаратов [1]. Поражение нервной системы является тяжелым осложнением СКВ, ассоциировано с высокой активностью болезни, неблагоприятным прогнозом, ранней и высокой смертностью пациентов. Согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1982 г. проявлениями поражения нервной системы, обусловленного СКВ, считались только эпилептические приступы и психозы [2]. В 1999 г. ACR значительно расширила этот список, разграничив при этом поражение ЦНС (диффузное и очаговое) и периферической нервной системы [3]. В 2012 г. в диагностические критерии СКВ (SLICC) были включены следующие проявления: эпилептические приступы, острый психоз, поли/мононевриты, миелит, периферическая нейропатия, патология черепных нервов [4].

Частота НПСКВ колеблется от 14 до 89%, такой разброс обусловлен отсутствием четкого отбора пациентов, стандартов обследования для выявления НПСКВ, сложностью в определении активного и хронического процесса, психических расстройств [5]. Интерпретация симптомов нейролюпуса часто субъективна, редко пациенты проходят полный объем необходимого неврологического и психиатрического обследования, в итоге только 25% пациентов с НПСКВ имеют соответствующий диагноз. Последний метаанализ исследований, посвященных НПСКВ, продемонстрировал, что их частота составляет 56,3%, т. е. каждый второй пациент с СКВ имеет поражение нервной системы [6].

Наиболее часто встречающиеся НПСКВ (10–20%) — головная боль, когнитивные нарушения, изменения настроения; частые (5–10%) — эпилептические приступы, цереброваскулярные нарушения (инсульт, транзиторные ишемические атаки); редкие (2,5–3,5%) — психозы, периферическая нейропатия и очень редкие (<1%) — хорея, двигательные нарушения, краниальная нейропатия, миелопатия, асептический менингит и др. [7].

Очень трудна диагностика НПСКВ. Большинство проявлений НПСКВ встречаются за 6 мес до или в течение первых 2 лет с момента установления диагноза СКВ, но могут возникать и после 15 лет болезни [8]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга позволяет выявить структурные (анатомические) признаки поражения нервной системы; позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — метаболические и перфузионные нарушения. По данным МРТ изменения разной степени выраженности могут быть у здоровых людей и у больных СКВ, не имеющих НПСКВ, в то же время у 40% пациентов с НПСКВ картина МРТ абсолютно нормальная [9]. При определении аутоантител, специфичных для НПСКВ, продемонстрированы следующие результаты: концентрация антифосфолипидных антител (АФЛ), антирибосомальных Р-антител и антител к рецептору глутамата (анти-NR2) коррелирует с наличием у пациентов НПСКВ, уровень антител к Sm-антигену (анти-Sm) не ассоциирован с НПСКВ. Ведущими специалистами из разных стран мира разрабатываются опросники для оценки нейропсихического статуса пациентов, на данный момент их существует более 40, не во всех странах они валидированы.

Механизмы патогенеза НПСКВ многообразны: воздействие на нервную систему аутоантител (иммунных ком-

плексов, АФЛ, антирибосомальных Р- и антинейрональных антител), провоспалительных цитокинов и микроангиопатия.

Следует выделить два патогенетических фенотипа НПСКВ: воспалительный (нейротоксический) и ишемический (тромботический или васкулопатический). Ишемический фенотип НПСКВ характеризуется очаговым поражением нервной системы, изменениями на МРТ, высоким уровнем АФЛ, перенесенными транзиторными ишемическими атаками в анамнезе. Для воспалительного фенотипа НПСКВ характерны диффузное поражение нервной системы, нормальные данные МРТ, общая высокая активность СКВ, наличие антирибосомальных и анти-NR2-антител, ассоциация с когнитивными расстройствами, головной болью, сменой настроения. Терапия данных фенотипов различается, при ишемическом типе НПСКВ необходим прием низких доз аспирина, антикоагулянтов, при воспалительном — терапия высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов [8].

Рекомендации [8, 10, 11]:

- Всем пациентам, которым впервые выставлен диагноз СКВ, необходимо проводить МРТ головного мозга, независимо от того, есть признаки поражения нервной системы или нет. В дальнейшем при возникновении симптомов НПСКВ будет возможна сравнительная оценка данных исследования.
- Методы обследования пациентов с подозрением на НПСКВ должны включать: исследование спинномозговой жидкости (для исключения инфекционного поражения ЦНС), электроэнцефалографию (ЭЭГ), проведение нейропсихологических тестов, осмотр психиатра, электромиографию (при периферической нейропатии), МРТ головного и спинного мозга. Если по данным МРТ отсутствуют признаки поражения нервной системы, дополнительно проводится ПЭТ.
- Лечение высокими дозами ГК и иммуносупрессантами проводится при подозрении на воспалительный тип НПСКВ (неврит глазного нерва, рефрактерная эписивность, поперечный миелит, периферическая нейропатия, психоз) на фоне высокой генерализованной активности СКВ. Антитромботическая/антикоагулянтная терапия назначается при очаговых проявлениях, ассоциированных с высоким титром АФЛ и/или тромботическими осложнениями при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях, хорея. Симптоматическая терапия: анальгетики, антидепрессанты, антипсихотики.

Волчаночный нефрит

(лекторы D.T. Voulalas, Греция;

F.A. Houssiau, Бельгия; G. Moroni, Италия)

Поражение почек — самое частое из тяжелых проявлений СКВ, развивается у 40–80% пациентов, из них у 15–20% прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности [12]. Для выбора успешной тактики лечения с присоединением иммуносупрессивной терапии всем пациентам с активным нефритом рекомендованы биопсия почки, определение морфологического типа нефрита (класс I–VI) [12, 13]. Иммуносупрессивная терапия всегда

должна применяться при III, IV, V классах нефрита и при определенных клинических и лабораторных показателях I и II классов. Выделяют индукционную, направленную на достижение ремиссии (продолжительностью 3–6 мес), и поддерживающую ремиссию фазы лечения иммуносупрессантами.

В индукционную фазу лечения III и IV классов нефрита (рекомендации Всемирной организации здравоохранения) применяют следующие режимы:

1. EUROLUPUS — низкие дозы циклофосфана (ЦФ), внутривенное (в/в) введение по 500 мг 1 раз в 2 нед, продолжительностью 3 мес, или микофенолата мофетил (ММФ) 3 г/сут в течение 6 мес в сочетании с высокими дозами ГК (в/в метилпреднизолон 500–750 мг 3 дня подряд + прием преднизолона внутрь в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 4 нед).

2. NIH-режим (разработан National Institute of Health, США) — в/в введение высоких доз ЦФ 0,75–1 г/м² 1 раз в 1 мес в течение 6 мес в сочетании с ГК перорально в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут, с последующим снижением до низких доз.

Если пациенты имеют факторы неблагоприятного прогноза (снижение скорости клубочковой фильтрации — СКФ, — фибриноидные некрозы по данным биопсии), то применяют высокие дозы ЦФ — 0,75–1 г/м², в/в 1 раз в месяц в течение 6 мес, или пероральный прием ЦФ 2–2,5 мг/кг/сут в течение 3 мес, возможно также назначение ММФ 3 г/сут. Азатиоприн (АЗА) в дозе 2 мг/кг/сут может применяться в индукционную фазу у пациентов, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза, и при наличии противопоказаний к назначению ЦФ, ММФ или их недоступности. Индукционная терапия V класса нефрита с нефротическим синдромом осуществляется ММФ в дозе 3 г/сут в течение 6 мес в комбинации с преднизолоном 0,5 мг/кг/сут, альтернативой могут быть ЦФ, циклоспорин (ЦС), такролимус. При V классе без нефротического синдрома успешно применяются АЗА и ЦС. Поддерживающая фаза терапии ВН III, IV, V классов: ММФ 2 г/сут или АЗА 2 мг/кг/сут в течение не менее 3 лет в сочетании с низкими дозами ГК (преднизолон 5–7,5 мг/сут), возможно применение ЦС [12–15].

Цель терапии ВН: достижение *полного ответа* — снижение уровня суточной протеинурии <0,5 г/сут + нормальная СКФ (± 10 –20% отклонения от нормы) или *частичного ответа* — снижение уровня суточной протеинурии на $\geq 50\%$ от исходного + нормальная СКФ (± 10 –20%). Частичный ответ должен быть достигнут в течение 6 мес, но не позже 12 мес от начала индукционной фазы терапии [12]. *Ремиссией* нефрита следует считать протеинурию $\leq 0,2$ г/сут в сочетании с нормальными показателями СКФ [16].

Около 20–30% пациентов резистентны к индукционной терапии ВН. Рабочее определение «рефрактерного» нефрита (Европейской антиревматической лиги — EULAR): отсутствие снижения суточной протеинурии и ухудшение СКФ к 4-му месяцу терапии, или отсутствие частичного ответа на терапию к 12-му месяцу, или отсутствие полного ответа на терапию к 24-му месяцу. Тактика лечения «рефрактерного» нефрита: комбинации в/в введения ЦФ, в том числе и мегадозы: ЦФ 0,75–1 г/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес, далее 1 раз в 3 мес на протяжении 2–3 лет (НИН-режим) или ММФ с ГК, в/в введение иммуноглобулина, ритуксимаба (РТМ), назначение ЦС в виде

монотерапии или в комбинации с другими препаратами, трансплантация стволовых клеток, плазмаферез, иммуноадсорбция [12].

При ВН необходимо контролировать следующие иммунологические маркеры: концентрацию С3- и С4-компонентов комплемента, антител к ДНК (анти-ДНК) и антител к С1q-компоненту комплемента (анти-С1q). Более информативным предиктором обострения нефрита являются не абсолютные значения перечисленных показателей, а их изменения в динамике [16].

Рекомендации [12, 13]:

- Всем пациентам с СКВ, имеющим протеинурию $\geq 0,5$ г/сут, особенно в сочетании с гематурией и/или клеточными цилиндрами, должна проводиться биопсия почки с определением класса нефрита, индекса активности, индекса хронизации и степени микроангиопатии. Повторную биопсию следует проводить при обострении нефрита или при ухудшении, резистентности к проводимой иммуносупрессивной или биологической терапии в течение 1 года, она позволит определить возможное изменение морфологического класса нефрита, индекса активности и хронизации, возможную другую патологию.
- Терапия «рефрактерного» нефрита: если в индукционную фазу использовался ЦФ, то заменить его на ММФ, и наоборот: если ММФ, то на ЦФ, дополнительно вводить РТМ, иммуноглобулин, при быстро прогрессирующем нефрите применить плазмаферез, иммуноадсорбцию.
- Обязательное назначение гидроксихлорохина.
- Симптоматическая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при протеинурии $>0,5$ г/сут и/или артериальной гипертензии, статины — при дислипидемии, низкие дозы аспирина для профилактики тромботических осложнений у АФЛ-позитивных пациентов, антикоагулянты — при нефротическом синдроме с тяжелой гипоальбуминемией (особенно у АФЛ-позитивных пациентов), препараты кальция и витамин D.
- Необходимо осуществлять мониторинг каждые 2–4 нед в течение 2–4 мес от момента установления диагноза или обострения нефрита: определение массы тела, артериального давления (АД), креатинина и альбумина в сыворотке крови, уровня протеинурии, цилиндррии, дислипидемии, иммунологических маркеров — С3 и С4, анти-ДНК, анти-С1q, клинического анализа крови. При достижении полного или частичного ответа мониторинг проводится каждые 3–6 мес.

Традиционные препараты в лечении системной красной волчанки
(лекторы J.W.J. Bijlsma, Голландия;
G. Ruiz-Irastorza, Испания;
N. Costedoat-Chalumeau, Франция)

Традиционные препараты в лечении СКВ — ГК, антималарийные препараты (гидроксихлорохин) и иммуносупрессанты (цитотоксик). Они обладают хорошей эффективностью и, что немаловажно, сравнительно низкой стоимостью, накоплен значительный опыт их практического применения.

Глюкокортикоиды [17]

Основным средством лечения СКВ являются ГК, которые успешно применяются уже более 60 лет. Несмотря на такой длительный период, их использование больше сравнимо с искусством, чем с наукой. До сих пор не стандартизованы дозы, методы введения и длительность приема в зависимости от клинических проявлений СКВ, схемы снижения после достижения терапевтического эффекта, открыт вопрос о возможности полной отмены в период стойкой ремиссии заболевания. Европейскими ревматологами предложен следующий алгоритм терапии ГК (в пересчете на преднизолон):

- низкие дозы (<7,5 мг/сут) — при поражении кожи, артрите;
- средние дозы (7,5–30 мг/сут) — при поражении кожи, артрите, серозитах;
- высокие дозы (>30 мг/сут) — при гематологических нарушениях, волчаночном нефрите, поражении нервной системы, васкулите;
- в/в пульс-терапия — при волчаночном нефрите, поражении нервной системы, васкулите;
- терапия высокими дозами ГК должна всегда сочетаться с применением иммуносупрессантов.

Полный отказ от приема ГК может привести к обострению заболевания, которое вновь потребует назначения средних или высоких доз ГК в сочетании с цитотоксиками, формированию необратимых изменений во многих органах и системах, поэтому следует постоянно, неопределенно долго принимать низкие дозы ГК (5–7,5 мг/сут) в период ремиссии СКВ.

Основными побочными эффектами ГК являются повышенная склонность к инфекциям, остеопороз/остеонекроз, изменения психологического статуса пациента, развитие метаболического синдрома, повышенный риск кардиоваскулярных заболеваний.

Рекомендации:

- Всем пациентам с СКВ должна проводиться адекватная терапия воспаления до достижения ремиссии. Целесообразно назначение средних и высоких доз ГК на 2–3 мес, прием низких доз в межприступный период.
- Пациенты, получающие ГК, должны профилактически принимать препараты кальция и витамина D, при верификации диагноза остеопороза — бисфосфонаты.
- Должен осуществляться постоянный мониторинг уровня гликемии, липидов крови, АД, массы тела. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска, адекватная коррекция модифицируемых факторов риска, отказ от курения, физическая активность позволяют минимизировать неблагоприятное воздействие ГК на сердечно-сосудистую систему.

Аминохинолиновые препараты (гидрохлорохин) [18]

Лекарства не работают у тех пациентов, которые их не принимают.

C. Everret Koop

Гидрохлорохин зарекомендовал себя как препарат, снижающий общую активность СКВ, частоту обострений СКВ и тромботических осложнений, дозу ГК, предотвращающий развитие хронической почечной недостаточности у пациентов с ВН, обладающий протектив-

ным действием на углеводный и липидный обмен. Он безопасен в период беременности и лактации. Побочные эффекты: диспепсия, пигментация кожи голеней, ретинопатия.

Рекомендации:

- Всем пациентам с СКВ, независимо от степени активности заболевания, должен назначаться гидрохлорохин.
- Мониторинг ретинопатии: осмотр глазного дна в течение первого года его приема и ежегодно после 5 лет непрерывной терапии.

Иммуносупрессанты [19]

Для лечения СКВ применяют следующие иммуносупрессанты: ЦФ, АЗА, ММФ, метотрексат (МТ), ЦС, такролимус.

Основными препятствиями для назначения этих препаратов всегда считались высокий риск инфекций, малигнизации и неблагоприятное воздействие на фертильность. В последние годы накоплен достаточный опыт исследований, позволяющий свести к минимуму перечисленные риски. Принятые сейчас схемы введения иммуносупрессантов (например, EUROLUPUS) ассоциированы с низким риском развития инфекций и малигнизации. ЦФ может вызывать раннюю менопаузу и бесплодие при определенных условиях: возраст пациентки >30–35 лет и кумулятивная доза >10–12 г. ЦФ, МТ и ММФ противопоказаны в период беременности и лактации, ЦС и такролимус — только в период лактации, АЗА безопасен как при беременности, так и при лактации.

Следующими актуальными вопросами являются: какому препарату отдать предпочтение — ЦФ или ММФ, АЗА или ММФ; эффективно ли назначение МТ пациентам с СКВ; в каких случаях назначать ЦС и такролимус. ЦФ необходимо назначать в индукционную фазу терапии при выявлении ВН, при поражении нервной системы, васкулите. ММФ может применяться в период как индукционной, так и поддерживающей ремиссии фазы лечения. ММФ показал эффективность большую, чем ЦФ, в индукционной и большую, чем АЗА, в поддерживающей фазе лечения у пациентов испанского и афроамериканского происхождения, поэтому во всех остальных этнических группах индукцию ремиссии следует начинать с ЦФ. МТ хорошо себя зарекомендовал при лечении кожных и суставных проявлений СКВ, терапевтическая доза препарата 15–20 мг/нед. АЗА используется для поддерживающей терапии волчаночного нефрита, позволяет снизить дозу ГК, не противопоказан во время беременности и лактации. ЦС и такролимус используются как препараты второго ряда, в комбинированной терапии ВН.

Рекомендации:

- Раннее назначение иммуносупрессантов в сочетании с ГК при высокой активности СКВ.
- Терапию необходимо начинать с индукционной фазы. В этот период помимо назначения ГК перорально используется пульс-терапия ГК, ЦФ или ММФ в течение 3–6 мес, после чего показан прием ММФ или АЗА в сочетании с ГК в поддерживающей фазе в течение минимум 3 лет. Перед началом введения ЦФ следует учитывать пол, возраст, этническое происхождение пациентов. Необходимо определять кумулятивную дозу ЦФ, она не должна превышать 10 г.

- Заменить ЦФ, ММФ, МТ на АЗА за 3–6 мес до планируемой беременности.
- В период терапии иммуносупрессантами осуществляется мониторинг числа клеток крови, функции печени и почек, АД.

Генно-инженерные препараты

в лечении системной красной волчанки

(F.A. Houssiau, Бельгия; M. Mosca, Италия)

Сложно превзойти успех ГК в лечении СКВ. До появления этих препаратов, в 1953 г., только 50% пациентов с СКВ выживали к 3-му году болезни, а в 2010 г. выживаемость составляла уже 92% к 10-му году заболевания среди пациентов с ВН (самой частой тяжелой формой СКВ) [13]. Но ГК являются и основной причиной развития необратимых повреждений при СКВ: ожирение, остеопороз, переломы, сердечно-сосудистые осложнения и т. д. [20]. Широкий выбор иммуносупрессантов позволяет снизить суммарную дозу и длительность приема ГК, не уменьшая, а, наоборот, повышая при этом эффективность лечения. Почему возникает необходимость применения кардинально новых видов лечения СКВ? Во-первых, существуют варианты течения СКВ, не отвечающие на традиционные схемы лечения, во-вторых, учитывая неблагоприятное побочное воздействие даже низких доз ГК, разрабатываются режимы терапии без ГК [21].

К ГИБП, применяемым при СКВ, относятся инфликсимаб (ИНФ) — ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО α); тоцилизумаб (ТЦЗ) — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (мАТ) к человеческому рецептору интерлейкина 6; абатацепт (АБЦ) — ингибитор Т-клеточной костимуляции; ингибитор фактора активации В-клеток (BlyS) белимумаб, занимающий особую позицию как первый и пока единственный ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ, разрешенный к применению в США, большинстве европейских стран и России; РТМ — химерное мАТ против CD20-антигена, который экспрессируется на поверхности большинства нормальных и злокачественных В-клеток [22, 23].

Несмотря на эффективность РТМ, наблюдавшуюся в открытых испытаниях, рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ), посвященные оценке эффективности РТМ в лечении СКВ по сравнению с традиционными иммуносупрессантами, — LUNAR [24] (эффективность РТМ при ВН) и EXPLORER [25] (эффективность РТМ при умеренных и тяжелых внепочечных проявлениях СКВ) — не продемонстрировали преимущества РТМ перед ними. В настоящее время запланировано проведение РПКИ эффективности РТМ в резистентных к традиционной терапии случаях (RING) и без ГК (RITUXILUP). В RING [13] включены пациенты, у которых сохраняется протеинурия >1 г/сут, несмотря на индукционную терапию в течение ≥ 6 мес. Пациенты будут принимать АЗА 2 мг/кг/сут + преднизолон ≤ 10 мг/сут + гидроксихлорохин или ММФ 2 г/сут + преднизолон ≤ 10 мг/сут + гидроксихлорохин. Первой группе будет вводиться РТМ 1000 мг на 0, 2, 24, 26, 48, 50, 72, 74-й неделях, второй — плацебо. В RITUXILUP [26] планируется следующий режим терапии ВН (III, IV и V классы): индукционная фаза — 1-й день в/в 500 мг метилпреднизолона (МП) + в/в 1 г РТМ, 15-й день в/в

500 мг МП + в/в 1 г РТМ, поддерживающая фаза терапии — ММФ 1–3 г/сут без ГК. Группа контроля — пациенты, получающие в/в МП с ММФ в индукционную фазу и ММФ + ГК внутрь 0,5 мг/кг/сут (максимально 60 мг/сут) с последующим снижением до низких доз в поддерживающую фазу.

Белимумаб — полностью человеческие рекомбинантные мАТ, предотвращающие взаимодействие растворимого BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» и наивных В-клеток, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [27, 28]. Официальными показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (высокие титры антинуклеарного фактора — АНФ — и/или анти-ДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии. В настоящее время завершены два РПКИ фазы III — BLISS-52 [29] и BLISS-76 [30], результаты которых послужили основанием для регистрации препарата. Критерием включения была стабильная базовая терапия аминохинолиновыми, иммуносупрессивными препаратами (МТ, АЗА, ММФ) и ГК в течение 1 мес. При этом среднее значение индекса активности СКВ SLEDAI у пациентов, включенных в исследование, составило 9,6 (преимущественно за счет мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений). Критерием исключения было тяжелое поражение почек и ЦНС. В обоих исследованиях на фоне лечения белимумабом наблюдались снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений, уменьшение выраженности мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений, а также иммунологических нарушений, по сравнению с плацебо. Другим показателем эффективности лечения было снижение дозы ГК. Не установлена эффективность белимумаба у пациентов с активным ВН или тяжелым волчаночным поражением ЦНС, не изучена эффективность белимумаба в комбинации с другими биологическими препаратами или с ЦФ.

Ингибиторы ФНО α весьма эффективны в лечении ревматоидного, псориатического артритов, анкилозирующего спондилита. Небольшие открытые исследования по применению ИНФ при СКВ, с одной стороны, продемонстрировали снижение общей активности заболевания, полное купирование артрита, резистентного к ранее проводимой терапии, у всех пациентов, возможность уменьшения дозы ГК, снижение уровня протеинурии $>60\%$ у половины больных, с другой стороны — повышение титра аутоантител (особенно анти-ДНК и антикардиолипидных антител — АКЛ) без клинически значимого увеличения общей активности болезни. Среди неблагоприятных реакций (НР) наиболее часто регистрировались инфекционные осложнения, нетяжелые инфузионные реакции, редко — тромбоз глубоких вен, лимфома ЦНС, рак почки, инфаркты ствола мозга, демиелинизирующие заболевания [23, 31].

Лечение АБЦ пациентов с СКВ привело к большему числу серьезных НР по сравнению с плацебо (19,8 и 6,8% соответственно). При ВН АБЦ менее эффективен, чем ММФ, но позволяет успешно купировать артрит при СКВ [32].

На фоне применения ТЦЗ отмечались умеренное снижение содержания иммунологических маркеров СКВ,

уменьшение общей активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, купирование артрита, среди наиболее частых НР выявлена нейтропения. В настоящее время препарат проходит II фазу испытаний, окончательные результаты еще не проанализированы [33].

Рекомендации:

- Назначение белимумаба возможно пациентам СКВ с умеренной/высокой активностью заболевания, высокими титрами анти-ДНК и/или АНФ и недостаточным эффектом стандартной терапии.
- Терапия РТМ показана при неэффективности традиционной терапии, режим введения по 1000 мг в/в дважды с интервалом в 2 нед.
- Показания к применению других ГИБП, оценка их эффективности, переносимости, взаимодействия с традиционными препаратами требуют проведения тщательно спланированных РПКИ.

Системная красная волчанка и беременность

(М.А. Khamashta, Великобритания;

М. Ostensen, Норвегия; А. Brucato, Италия)

Большинство женщин с СКВ обладают нормальной фертильностью, длительными периодами ремиссии, а следовательно, возможностью планировать беременность. Для правильного ведения беременности при СКВ необходимо стратифицировать риски вероятного развития осложнений как для матери, так и для плода. «Высокий риск» возможных осложнений (преэклампсия, преждевременные роды и др.) в период беременности имеют пациентки с [34]:

- поражением почек в анамнезе,
- сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС),
- осложненным акушерским анамнезом,
- поражением сердца и/или легочной гипертензией,
- интерстициальным поражением легких,
- средней и высокой активностью СКВ,
- позитивные по антителам к Ro/La-антигенам.

Обострение СКВ наблюдается у 40–50% пациенток во время беременности или после родов. Как правило, обострения умеренные, хорошо отвечающие на усиление терапии ГК [35]. Лечение *умеренного обострения* СКВ в период беременности (кожные проявления, артрит, умеренная лейкопения, умеренная тромбоцитопения) — локальная терапия ГК, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) до 32-й недели гестации или парацетамол, гидроксихлорохин 200–400 мг/сут, низкие дозы ГК. *Выраженным обострением* СКВ следует считать развитие нефрита, серозитов, выраженной цитопении, тромбоцитопении $20-49 \cdot 10^9/\text{л}$. Протеинурия во время беременности у женщин с СКВ может быть физиологической, следствием развивающейся преэклампсии или обострения ВН. Последний следует заподозрить при сочетании протеинурии с цилиндрурией и гематурией, присоединении других проявлений СКВ («бабочка», артрит), снижении уровней С3- и С4-компонентов комплемента и повышении титра анти-ДНК. Лечение выраженного обострения СКВ на фоне беременности: индукционная терапия — преднизолон перорально 0,5–0,6 мг/кг/сут, при необходимости проведение пульс-терапии МП (500–750 мг в/в 3 дня подряд), избегать назначения дексаметазона, бетаметазона, присоединить АЗА 2 мг/кг/сут или ЦС, обязательно гидроксихлорохин; поддерживающая терапия —

АЗА 2 мг/кг/сут + низкие дозы ГК + гидроксихлорохин. *Тяжелое обострение* СКВ — ВН III–V классов с почечной недостаточностью, поражение нервной системы, легких, васкулит, тяжелая рефрактерная гемолитическая анемия, тромбоцитопения $<20 \cdot 10^9/\text{л}$. Индукцию ремиссии тяжелого обострения СКВ следует начинать с преднизолона перорально 1 мг/кг/сут, обязательного проведения пульс-терапии МП (500–750 мг в/в 3 дня подряд), возможно в/в введение ЦФ во II и III триместрах беременности, в/в введение иммуноглобулина; в поддерживающую фазу терапии перейти на АЗА 2 мг/кг/сут, или ЦС, или такролимус в сочетании с ГК в средних и низких дозах и гидроксихлорохином [36].

Материнские Ro- и La-антитела способны проникать через плаценту и сохраняться в крови новорожденного до 3 мес после родов. Последний метаанализ показал, что частота развития полной атриовентрикулярной блокады (АВБ) у новорожденных от матерей, позитивных по анти-Ro-антителам, составляет 1–2%. Для ранней диагностики этого серьезного осложнения необходимо измерять частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода каждые 2 нед, начиная с 16-й недели гестации; следует учитывать, что блокада может развиться менее чем за 1 нед, поэтому при урежении ЧСС плода целесообразно проводить мониторинг каждую неделю. Четких стандартов ведения пациенток, позитивных по Ro- и La-антителам, нет, раньше всем рекомендовался постоянный прием дексаметазона или бетаметазона, поскольку эти препараты лучше проходят через плаценту, чем преднизолон. Но сейчас, учитывая достаточно редкое развитие этой патологии, рекомендуется назначение бетаметазона 4–8 мг/сут только при выявлении снижения ЧСС плода. Многими специалистами для профилактики АВБ рекомендуется в/в введение человеческого иммуноглобулина по 400 мг/кг массы тела в сутки каждые 3 нед с 12-й по 24-ю неделю гестации [37].

Рекомендации [34, 36, 37]:

- Планирование беременности возможно только через 6 мес после начала стойкой ремиссии заболевания, отмены тератогенных препаратов (ЦФ, ММФ, МТ) и на фоне приема безопасных для плода лекарств, поддерживающих ремиссию.
- В период беременности возможно назначение следующих препаратов: парацетамола, низких доз аспирина, гидроксихлорохина, сульфасалазина, НПВП (до 32-й недели гестации!), преднизолона, АЗА, ЦС, такролимуса, внутривенного иммуноглобулина.
- Низкие дозы аспирина и гидроксихлорохин следует назначать всем пациенткам с СКВ, не имеющим противопоказаний к данным препаратам [34].
- Обязателен прием фолиевой кислоты, витамина D и препаратов кальция.
- Терапия беременных пациенток с СКВ, позитивных по АФЛ: без тромбозов и выкидышей в анамнезе — низкие дозы аспирина; с тромбозами в анамнезе — низкомолекулярный гепарин + низкие дозы аспирина; с повторными выкидышами на ранних сроках — низкие дозы аспирина или низкомолекулярный гепарин + низкие дозы аспирина; потеря плода на поздних сроках или преэклампсия в анамнезе — низкомолекулярный гепарин + низкие дозы аспирина [38].

- Симптоматическая терапия: гипотензивные препараты первого ряда — лабеталол или нифедипин, второго ряда — метил-допа, гидралазин; при отеках — тиазидные диуретики. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) обладают тератогенным эффектом, их необходимо отменить при планировании беременности!
- В период лактации не противопоказаны: НПВП, преднизолон, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ (с осторожностью при кормлении грудью недоношенных новорожденных!); некоторые специалисты разрешают прием такролимуса и ЦС во время лактации.
- Всем беременным пациенткам СКВ, позитивным по Ro-, La-антителам, необходимо контролировать ЧСС плода каждые 2 нед, начиная с 16-й недели гестации.

Возможность назначения комбинированных оральных контрацептивов пациенткам с системной красной волчанкой
(лектор А. Tincani, Италия)

Обычно пациенткам с СКВ рекомендуются барьерные методы контрацепции. С одной стороны, применение половых гормонов может быть наиболее надежным и современным методом контрацепции, но с другой — это сопряжено с риском обострения СКВ. Почему возникает необходимость в назначении половых гормонов пациенткам с СКВ? Потому что в основной своей массе это молодые женщины, планирующие беременность либо, наоборот, откладывающие ее из-за активности СКВ и/или приема тератогенных препаратов, а так-

же нуждающиеся в терапии гинекологических заболеваний (эндометриоз, дисменорея, метроррагия, ранняя менопауза и др.).

Самым эффективным и надежным методом контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстрогены и гестагены. Их прием у больных СКВ может вызвать два серьезных осложнения — обострение СКВ и кардиоваскулярные катастрофы (в особенности тромбозы) [39]. Соответственно, во избежание перечисленных рисков, комбинированные оральные контрацептивы можно назначить ограниченному числу пациенток: находящимся в стойкой и длительной ремиссии СКВ, негативным по АФЛ, без поражения почек в анамнезе, не курящим, с нормотензией, без сахарного диабета, ишемической болезни сердца, тромбозов, церебральных заболеваний, генетических тромбофилий и эстроген-зависимых неоплазий [40].

Применение комбинированной гормональной терапии пациенткам с СКВ в период менопаузы не приводит к обострению основного заболевания, но осложняется увеличением числа артериальных и венозных тромбозов [41, 42]. Назначение половых гормонов для первичной профилактики разнообразных сопутствующих заболеваний (переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и др.) пациенткам с СКВ не рекомендуется [40, 43].

Остаются нерешенными и открытыми для обсуждения следующие вопросы: возможно ли сочетанное назначение половых гормонов с антикоагулянтами и низкими дозами аспирина пациенткам с СКВ, позитивным по АФЛ или с сопутствующим АФС? Возможны ли терапия бесплодия гонадотропными гормонами и применение экстракорпоральных методов оплодотворения?

ЛИТЕРАТУРА

1. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2074–82. DOI: 10.1136/ard.2010.130476.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780251101>
3. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599–608. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)
4. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86. DOI: 10.1002/art.34473.
5. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuropsychol*. 2011 Sep;9(3):449–57. DOI: 10.2174/157015911796557984.
6. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Aug;41(1):1–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001.
7. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jun;6(6):358–67. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.62. Epub 2010 May 11.
8. Govoni M. The clinical picture of neuropsychiatric lupus: challenges and critical issues. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
9. Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):722–32. DOI: 10.1002/art.30157.
10. Meroni PL. Pathogenesis of CNS involvement in SLE. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
11. Bertsias G. EULAR recommendations for neuropsychiatric lupus: pitfalls and challenges. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
12. Boumpas DT. EULAR recommendations for lupus nephritis: balancing efficacy vs toxicity, pitfalls, and challenges. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
13. Houssiau FA. Treatment of lupus nephritis: old and new approaches. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
14. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
15. 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 Jun;64(6):797–808. DOI: 10.1002/acr.21664.
16. Moroni G. Clinical and laboratory features of lupus nephritis and prognostic factors. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
17. Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in SLE: principles of therapy and monitoring. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.

18. Costedoat-Chalumeau N. Hydroxychloroquine adherence to treatment and SLE. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE; Pisa, Italy. 2013.
19. Ruiz-Irastorza G. Traditional drugs in SLE focus on immunosuppressive drugs. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy. 2013.
20. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):560–4. DOI: 10.3899/jrheum.080828.
21. Houssiau FA, Isenberg D. Towards treating lupus nephritis without oral steroids: a dream-come-true? *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1271–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203205.
22. Ding HJ, Gordon C. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun;13(3):405–12. DOI: 10.1016/j.coph.2013.04.005.
23. Mosca M. When to use biologic therapies in clinical practice. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
24. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215–26. DOI: 10.1002/art.34359.
25. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222–33. DOI: 10.1002/art.27233.
26. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1280–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202844.
27. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, et al. Chronic administration of belimumab, a BLyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: Pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006 Jun;91(2):586–99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfj148>.
28. Baker KP, Edwards BM, Main SH, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3253–65.
29. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.
30. Furie R, Petri M, Zamani O, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918–30. DOI: 10.1002/art.30613.
31. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov;48(11):1451–4. DOI: 10.1093/rheumatology/kep270.
32. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3077–87. DOI: 10.1002/art.27601.
33. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):542–52. DOI: 10.1002/art.27221.
34. Khamashta M. Therapeutic algorithms for active SLE in pregnancy. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy. 2013.
35. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hughes GR. Does SLE flare during pregnancy? *Scand J Rheumatol Suppl*. 1998;107:76–9.
36. Ostensen M. Drug therapy and toxicity in pregnancy and lactation. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
37. Brucato A. Neonatal lupus. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
38. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*. 2011 Jun;41(6):672–8. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02443.x.
39. Sammaritano LR. Therapy insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 May;3(5):273–81; quiz 305–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0484>.
40. Tincani A. Contraception, prevention of infertility and hormonal therapies in SLE. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
41. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953–62. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_Part_1-200506210-00004.
42. Sanchez-Guerrero J, Gonzalez-Perez M, Durand-Carbajal M, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3070–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22855>.
43. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013 Jan 1;158(1):47–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00553>.