

Рекомендации EULAR по лечению системной красной волчанки*

G. Bertsias¹, J. Ioannidis², J. Boletis³, S. Bombardieri⁴, R. Cervera⁵, C. Dostal⁶, J. Font⁵, I. Gilboe⁷, F. Houssiau⁸, T. Huizinga⁹, D. Isenberg¹⁰, C. Kallenberg¹¹, M. Khamashta¹², J. Piette¹³, M. Schneider¹⁴, J. Smolen¹⁵, G. Sturfelt¹⁶, A. Tincani¹⁷, R. van Vollenhoven¹⁸, C. Gordon¹⁹ and D. Boumpas¹.

¹Университет Критской Школы Медицины, Коринф, Греция; ²Университет Школы Медицины г.Янина, Греция; ³Госпиталь Laiko, Афины, Греция; ⁴Университет г.Пица, Италия; ⁵Клинический госпиталь г.Барселона, Испания; ⁶Институт ревматологии, Прага, Чешская Республика; ⁷Госпиталь Rikshospitalet, Осло, Норвегия; ⁸Больница Университета Saint-Luc, Брюссель, Бельгия; ⁹Медицинский Университет г.Лейден, Нидерланды; ¹⁰ Университетский Колледж Госпиталя г.Лондон, Объединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии; ¹¹Медицинский Университет г.Гронинген, Нидерланды; ¹² Госпиталь St Thomas', Лондон, Объединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии; ¹³Больница Pitie'-Salpêtrière, Париж, Франция; ¹⁴Университет Heinrich-Heine, Дюссельдорф, Германия; ¹⁵Медицинский Университет г.Венна, Австрия; ¹⁶Университетский Госпиталь г.Лунд, Швеция; ¹⁷Больница г.Брешиа, Италия; ¹⁸Каролинский Университетский Госпиталь, Сольна, Швеция; ¹⁹ Университет г.Бирмингем, Объединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, характеризующееся развитием обострений и ремиссий. Около полумиллиона человек в Европе и четверти миллиона — в США страдают (СКВ) [1]. Большую часть пациентов составляют женщины детородного возраста (от 30 до 50 на 100.000 человек). Благодаря системности поражения, в курации подобных пациентов участвуют врачи многих специальностей: ревматологии, невропатологии, нефрологии и т.д. [2, 3]. Для исключения фрагментации и оптимизации интегрированного подхода к ведению ревматических пациентов Европейская Лига Против Ревматизма (EULAR) разработала рекомендации по терапии СКВ.

В комитет EULAR входили 19 врачей различных специальностей, а также эпидемиолог и математик (статист). Были выбраны следующие направления рекомендаций: диагностика, прогноз, лечение СКВ, антифосфолипидного синдрома (АФС), психоневрологические проявления СКВ и их терапия, беременность при СКВ, терминальная почечная недостаточность и ее терапия. Члены комитета EULAR обсудили каждый вопрос, достигли консенсуса и со-

поставили его с данными современной литературы.

12 ключевых рекомендаций:

1. Дискоидные очаги [4], артриты [5], серозит [6], поражение почек [7, 8], неврологические проявления (судороги и психоз) [9], лабораторные (анемия [10, 11], тромбоцитопения [12], лейкопения [13], гиперкреатининемия [7], протеинурия) и иммунологические нарушения (снижение уровня С3-компонента комплемента, наличие антитела к двуспиральной ДНК (аДНК), анти-Ro/SSA, анти-La/SSB антител, антифосфолипидных антител (аФЛ), анти-РНП) отражают вовлечение в патологический процесс жизненноважных органов и систем и могут прогнозировать исход болезни. Для уточнения характера и объема поражения центральной нервной системы (ЦНС) и почек возможно проведение МРТ головного мозга и биопсии почек.

*Примечание: статья EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. G. Bertsias, J. P. A. Ioannidis, J. Boletis et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 195-205 впервые была опубликована в On-line версии журнала Annals of the Rheumatic Diseases 15 июля 2007г.

2. Параметры, которые могут быть полезны для контроля и наблюдения за пациентами с СКВ, включают характер и обширность поражения кожи, артриты, серозит, неврологические проявления, показатели общего анализа крови, уровни С3/С4, анти-С1q, аДНК и индексы активности СКВ.

3. Пациенты с СКВ входят в группу риска развития сопутствующих заболеваний, как вследствие самой СКВ, так и вследствие терапии. Это такие заболевания, как инфекции (особенно, мочевого), атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, остеопороз, асептический некроз и онкология (особенно, не-Ходжкинская лимфома). Необходимо минимизировать факторы риска, проводя диспансерное наблюдение за пациентами.

4. При отсутствии поражения жизненно важных органов и систем в терапии СКВ необходимо применять только антималярийные препараты и глюкокортикоиды (ГК). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут применяться у пациентов с СКВ с осторожностью короткими курсами с учетом противопоказаний. При отсутствии ответа на проводимую терапию или невозможности снижения дозы ГК до поддерживающей в течение длительного времени, необходимо подключать к терапии иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн, мофетила микофенолат и метотрексат.

5. Немедикаментозные методы лечения СКВ включают применение фотозащитных средств, изменение образа жизни (отказ от курения, снижение веса, занятия спортом). Сопутствующая терапия (низкие дозы аспирина, препараты кальция и витамина Д3, бисфосфонаты, статины, гипотензивные средства, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) направлена на профилактику и лечение коморбидных состояний, а также осложнений ГК. Остается открытым вопрос о применении эстроген-содержащих препаратов (пероральных противозачаточных средств, заместительной гормональной терапии).

6. Диагностическое обследование больных СКВ с психоневрологической симптоматикой должно включать те же диагностические тесты и исследования, которые проводятся у неревматических пациентов с подобными симптомами поражения ЦНС.

7. Больные СКВ при наличии таких психоневрологических проявлений в рамках СКВ, как неврит зрительного нерва, острое помутнение сознания или кома, поражение черепно-мозговых нервов, периферическая нейропатия, психоз, поперечный миелит и/или миелопатия, должны получать иммуносупрессивную терапию.

8. Рекомендации по беременности при СКВ разработаны в отношении и матери, и ребенка. Пациентки с СКВ не отличаются по фертильности от здоровых женщин, однако, беременность может спровоцировать повышение активности заболевания. Женщины с гломерулонефритом и позитивны-

ми аФЛ при повышенном риске развития эклампсии требуют более внимательного подхода врача в наблюдении и выборе тактики лечения. Наличие нефрита, аФЛ и анти-Ro и анти-La антител связано с повышенным риском самопроизвольного аборта, мертворождения, преждевременного родоразрешения, задержки внутриутробного развития плода, а также полной поперечной блокады сердца новорожденных. Во время беременности возможен прием таких препаратов, как преднизолон, гидроксихлорохин, низких доз аспирина, но противопоказан прием циклофосфана, метотрексата и мофетила микофенолата.

9. В качестве первичной профилактики тромбозов или потери беременности при СКВ необходим прием низких доз аспирина. Кроме того, у таких пациенток необходимо учитывать и другие факторы риска тромбозов, например, применение эстроген-содержащих препаратов. При вторичном (на фоне СКВ) АФС для профилактики тромбозов у небеременных пациенток применяются пероральные антикоагулянты. Для предотвращения потери плода на фоне аФЛ-позитивности при СКВ необходимо назначать низкие дозы аспирина в комбинации с низкомолекулярными гепаринами.

10. Независимо друг от друга, биопсия почек, проба Реберга, исследование мочевого осадка позволяют оценить эффективность проводимого лечения, однако, все они должны интерпретироваться вместе. Изменения в иммунологическом анализе крови (уменьшение иммунологической активности) не являются показателями эффективности терапии и должны использоваться только в качестве дополнительной информации.

11. Для предупреждения прогрессирования гломерулонефрита и развития терминальной стадии почечной недостаточности необходимо назначать ГК в комбинации с иммуносупрессивными препаратами. Доказана эффективность пульс-терапии циклофосфамидом (ЦФ), однако, этот препарат имеет ряд серьезных побочных эффектов. Другой препарат для лечения волчаночного нефрита, сопоставимый по эффективности с ЦФ, но менее токсичный, мофетила микофенолат (ММФ). Недостаточный «ответ» пациента на проводимое лечение в течение 6 месяцев требует усиления терапии. Для профилактики обострений больные СКВ должны находиться на диспансерном наблюдении у ревматолога.

12. Методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с волчаночным нефритом является гемодиализ и/или трансплантация почек.

Комитет EULAR признал, что исторически закрепившееся название болезни «волчанка», может вызывать негативизм у больного, ассоциирующего это слово с более тяжелым вариантом болезни. Очень важно формирование грамотного образования пациента и психологической поддержки в семье. Вероятно, в будущем речь пойдет об изменении названия СКВ.

Клинические комментарии к рекомендациям:

Клинические анализ крови и мочи, а также иммунологический анализ крови в сочетании с физикальным исследованием (выявление высыпаний, артритов, серозита, судорожного синдрома, психоза) являются критериями оценки вовлечения органов и систем в патологический процесс [14-16]. Для уточнения характера и объема поражения почек и ЦНС, пациентам с СКВ показано проведение МРТ головного мозга и биопсии почек. Для оценки степени активности заболевания применяются индексы активности: BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) and SLEDAI (the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Также учитываются вновь возникшие симптомы, такие как поражение кожи [17], артриты, серозит, изменения в общих анализах крови (анемия, тромбоцитопения, лимфопения [18, 19]) и мочи, в иммунологическом анализе крови [18-20]. На настоящий момент не известна степень изменений в иммунологическом анализе крови, которая необходима для интенсификации лечения. Врач, который усиливает терапию, ориентируясь только, например, на повышении уровня АДНК [21, 22], рискует необоснованно увеличить дозу препаратов, но предотвратит возможное обострение [23]. В подобных случаях эксперты советуют больше ориентироваться на клинические проявления болезни.

Сопутствующая патология.

Риск смерти у пациентов с СКВ в 5 раз выше, чем в здоровой популяции [24]. Причинами осложненного течения и летальности при СКВ являются инфекции [8, 25], артериальная гипертензия [26], дислипидемия [26, 27], сахарный диабет [26], атеросклероз [27, 28], ишемическая болезнь сердца [29], остеопороз [30], асептические некрозы костей [31] и определенные виды рака (не-Ходжкинская лимфома, рак легкого и гепатобилиарной системы) [32]. Лечащий врач должен быть всегда «настороже» в отношении возможной сопутствующей патологии, быстро оценить ситуацию и дать рекомендации для ее уточнения, профилактики или лечения.

Лечение основного заболевания.

Лечение СКВ без вовлечения жизненно важных органов и систем необходимо проводить с помощью ГК и антималярийных препаратов. При отсутствии ответа на ГК или невозможности снижения дозы до поддерживающей, необходимо подключить к терапии цитостатические препараты, такие как азатиоприн, ММФ или метотрексат. В тоже время, комитет EULAR акцентирует необходимость разумного применения этих средств, учитывая их токсичность.

Сопутствующая терапия.

Для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентам с СКВ необходимы снижение веса, отказ от курения, применение фотозащитных средств, а также занятия спортом. Доказано, что применение защитного крема помогает предотвратить поражение кожи после инсоляции

[33]. Больные СКВ, принимающие ГК, должны получать низкие дозы аспирина, особенно, если у них есть положительные аФЛ или, по крайней мере, один фактор риска атеросклероза [34]. Препараты кальция и витамина Д3 помогают защитить пациентов, длительно получающих ГК, от потери костной массы [35]. Также в лечении остеопороза при СКВ хорошо себя зарекомендовали бисфосфонаты. Беременность возможна только через 6 месяцев после отмены последних. Несмотря на то, что эстроген-содержащие препараты входят в список средств, потенциально опасных в отношении обострения СКВ, два рандомизированных исследования показали, что пероральные контрацептивы не способствуют повышению активности болезни во время ее ремиссии [36]. Доказано, что заместительная гормонотерапия гораздо лучше влияет на минеральную плотность костей, по сравнению с плацебо и кальцитриолом, не вызывая обострения СКВ [37]. Однако прежде, чем назначить противозачаточные средства, необходимо еще раз «взвесить все за и против», в том числе из-за опасности развития тромбозов.

Психоневрологические проявления СКВ.

Психиатрические и/или неврологические нарушения у пациентов с СКВ встречаются довольно часто и могут быть связаны как с самой болезнью, так и с развитием побочного действия ГК. При поражении ЦНС больные СКВ должны получать тот же диагностический комплекс исследований [38, 39], что и неревматические пациенты с подобной симптоматикой.

Поражение нервной системы при СКВ нередко сопутствует высокой активности заболевания. Существуют несколько механизмов развития психоневрологической волчанки: иммуно-опосредованное возбуждение нейронов/ их повреждение/ смерть, демиелинизация (обычно курабельна иммуносупрессивными препаратами) и/или ишемическое повреждение (из-за микроангиопатии, тромбоза или эмболии), которое обычно бывает при позитивных аФЛ. При подозрении на воспалительный генез поражения ЦНС в рамках СКВ (например, при неврите зрительного нерва, острой потере сознания и поперечном миелите) к терапии необходимо подключить цитостатики [40].

Беременность и СКВ.

Пациентки с СКВ не отличаются по фертильности от здоровых женщин [41], но беременность может спровоцировать повышение активности заболевания, чаще вызывая поражения кожи, суставов и гематологические нарушения [42]. Больные с нефритом [43] и аФЛ [44] требуют большего внимания со стороны лечащего врача для своевременной диагностики возможной преэклампсии. Эти пациентки входят в группу повышенного риска развития самопроизвольного аборта, мертворождения, преждевременного родоразрешения [45, 46], задержки внутриутробного развития плода [47]. Еще одно осложнение беременности при СКВ - полная попе-

речная блокада сердца новорожденных связана наличием anti-Ro/SSA или anti-La/SSB антителами [48]. Существуют данные о применении во время беременности при СКВ азатиоприна и циклоспорина А, однако, эффективность и безопасность такой терапии не доказана. При беременности можно назначать низкие дозы аспирина, ГК и гидроксихлорохин [49] и противопоказаны такие препараты как циклофосфамид, метотрексат, мофетила микофенолат.

АФС.

Низкие дозы аспирина при СКВ оказывает профилактическое действие в отношении тромбозов при наличии позитивных аФЛ. У небеременных пациентов с СКВ и АФС профилактика тромбозов осуществляется с помощью оральных антикоагулянтов. При первом эпизоде венозного тромбоза комитет EULAR рекомендует поддержание искусственной гипокоагуляции на уровне МНО 2,0-3,0. В случае артериального или рецидивирующих венозных тромбозов необходима более интенсивная гипокоагуляция при МНО 3,0-4,0 [50]. Для профилактики потери плода при СКВ и АФС показан прием низкомолекулярных гепаринов и низких доз аспирина [51].

Волчаночный нефрит.

Оценивать функциональную способность почек, степень их поражения и эффективность терапии необходимо комплексно по представленным результатам биопсии почки, исследования мочевого осадка и пробы Реберга. Повторная биопсия почки имеет прогностическую ценность в отношении эффективности терапии [52], но ее инвазивность ограничивает ее применение. Иммунологические нарушения не обладают прогностической ценностью. При развитии нефрита

терапия должна проводиться ГК в сочетании с цитостатиками [53]. ЦФ [54] и ММФ [55] эффективны в отношении нефрита, но ЦФ более токсичен. Одним из осложнений его терапии является нарушение овуляции [56]. EULAR рекомендует начинать терапию волчаночного нефрита с ММФ и, при отсутствии нормализации креатинина крови и снижения протеинурии до 1г/сут [57] в течение 6 месяцев, интенсифицировать терапию. Пациенты, невосприимчивые к ЦФ, могут «ответить» на введение ритуксимаба [58]. СКВ – неизлечимое заболевание и даже современные лекарственные препараты не способны полностью контролировать процесс. У 30 % пациентов на фоне ремиссии развиваются обострения, которые приводят к прогрессивной потере почечной функции и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [59]. Трансплантация почек – альтернативный метод лечения при терминальной стадии ХПН.

Настоящие рекомендации осветили только некоторые проблемы курации пациентов с СКВ. Многие вопросы остались нерешенными, (например, первичная профилактика сопутствующих заболеваний, безопасность терапии или ее финансовые аспекты) и комитет EULAR подчеркивает необходимость создания международных «сетей» для проведения клинических исследований. Рекомендации будут обновляться каждые три года с учетом новых данных и результатов исследований.

Статья подготовлена по материалам сайта
Medscape Medical News Н.В. Середавкиной

ЛИТЕРАТУРА

1. Jonsson H., Nived O., Sturfelt G. et al. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br. J. Rheumatol.*, 1990, 29, 185-188.
2. Boumpas D. T., Austin H. A. 3rd, Fessler B. J. et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122, 940-950.
3. Boumpas D. T., Fessler B. J., Austin H. A. 3rd et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 42-53.
4. Mok C. C., Lee K. W., Ho C. T., et al. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 399-406.
5. Mikdashi J., Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 1555-1560.
6. Font J., Cervera R., Ramos-Casals M. et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2004, 33, 217-230.
7. Alarcon G. S., McGwin G. Jr., Bastian H. M. Bastian et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *LUMINA Study Group. Arthritis. Rheum.*, 2001, 45, 191-202.
8. Cervera R., Khamashta M. A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82, 299-308.
9. Manger K., Manger B., Repp R. et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 1065-1070.
10. Austin H. A. 3rd, Boumpas D. T., Vaughan E. M. et

- al. et al. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney. Int.*, 1994, 45, 544-550.
11. Alarcon G. S., McGwin G. Jr., Bartolucci A. A. Bartolucci et al. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2797-2806.
12. Petri M. Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2000, 26, 199-213.
13. Cook R. J., Gladman D. D., Pericak D. et al. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 1892-1895.
14. Urowitz M. B., Gladman D. D. Measures of disease activity and damage in SLE. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1998, 12, 405-413.
15. Strand V. Clinical trial design in systemic lupus erythematosus: lessons learned and future directions. *Lupus*, 2004, 13, 406-411.
16. Stoll T., Sutcliffe N., Mach J. et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus-a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 1039-1044.
17. Zecevic R. D., Vojvodic D., Ristic B. et al. Skin lesions-an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 2001, 10, 364-367.
18. Mirzayan M. J., Schmidt R. E., Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 1316-1319.
19. Ziakas P. D., Giannouli S., Zintzaras E. et al. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1366-1369.
20. Ho A., Barr S. G., Magder L. S. et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2350-2357.
21. Illei G. G., Takada K., Parkin D. et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 995-1002.
22. Swaak A. J., Groenwold J., Bronsveld W. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 359-366.
23. Bootsma H., Spronk P., Derksen R. et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1995, 345, 1595-1599.
24. Abu-Shakra M., Urowitz M. B., Gladman D. D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1265-1270.
25. Mok C. C., Mak A., Chu W. P. et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84, 218-224.
26. Bruce I. N., Urowitz M. B., Gladman D. D. et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 3159-3167.
27. Asanuma Y., Oeser A., Shintani A. K. et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2407-2415.
28. Jimenez S., Garcia-Criado M. A., Tassies D. et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44, 756-761.
29. Bjornadal L., Yin L., Granath F. et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 713-719.
30. Gilboe I. M., Kvien T. K., Haugeberg G. et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 110-115.
31. Gladman D. D., Urowitz M. B., Chaudhry-Ahluwalia V. et al. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 761-765.
32. Bernatsky S., Boivin J. F., Joseph L. et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1481-1490.
33. Stege H., Budde M. A., Grether-Beck S. et al. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2000, 16, 256-259.
34. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemostasis.*, 2006, 4, 295-306.
35. Sambrook P., Birmingham J., Kelly P. et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1747-1752.
36. Petri M., Kim M. Y., Kalunian K. C. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 2550-2558.
37. Bhattoa H. P., Bettembuk P., Balogh A. et al. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos. Int.*, 2004, 15, 396-404.
38. Mitsikostas D. D., Sfikakis P. P., Goadsby P. J. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*, 2004,

- 127, 1200-1209.
39. Carlomagno S., Migliaresi S., Ambrosone L. et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J. Neurol.*, 2000, 247, 273-279.
40. Mok C. C., Lau C. S., Chan E. Y. et al. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 467-473.
41. Balasch J., Creus M., Fabregues F. et al. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum. Reprod.*, 1996, 11, 2310-2315.
42. Hayslett J. P. The effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy and pregnancy outcome. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992, 28, 199-204.
43. Nossent H. C., Swaak T. J.. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J. Rheumatol.*, 1990, 17, 771-776.
44. Carmona F., Font J., Azulay M. et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2001, 46, 274-279.
45. Moroni G., Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J. Nephrol.*, 2003, 16, 161-167.
46. Hardy C. J., Palmer B. P., Morton S. J. et al. Pregnancy outcome and family size in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 559-563.
47. Lockwood C. J., Romero R., Feinberg R. F. et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161, 369-373.
48. Buyon J. P., Hiebert R., Copel J. et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 31, 1658-1666.
49. Levy R. A., Vilela V. S., Cataldo M. J. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 2001, 10, 401-404.
50. Khamashta M. A., Cuadrado M. J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 993-997.
51. Empson M., Lassere M., Craig J. et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, CD002859.
52. Baldwin D. S., Gluck M. C., Lowenstein J. et al. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am. J. Med.*, 1977, 62, 12-30.
53. Flanc R. S., Roberts M. A., Strippoli G. F. et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, CD002922.
54. Austin H. A. 3rd, Klippel J. H., Balow J. E. et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 614-619.
55. Chan T. M., Li F. K., Tang C. S. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1156-1162.
56. Illei G. G., Austin H. A., Crane M. et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 135, 248-257.
57. Liang M. H., Schur P. H., Fortin P. J. et al. The American college of rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 421-432.
58. Van Vollenhoven R., Gunnarsson I. In lupus nephritis, the benefit of rituximab monotherapy, as opposed to rituximab plus cyclophosphamide combination therapy, remains uncertain: comment on the article by Sfikakis et al. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 4050-4051 [author reply 1-2].
59. Ioannidis J. P., Boki K. A., Katsorida M. E. et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.*, 2000, 57, 258-264.

Поступила 10.10.07