

УДК 616.5-002.525.2

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА**А.В. Чуриліна****Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ****Диагностика и лечение системной красной волчанки****Чурилина А.В.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина**

В статье приведены данные мета-анализов, в которых обобщены результаты рандомизированных контролируемых исследований диагностики и лечения СКВ. Показано, что для лечения пациентов с СКВ следует использовать антималярийные препараты. Глюкокортикоиды в высокой дозе назначают при остром течении заболевания. Иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн, метотрексат или микофенолатмофетил, могут применяться для снижения дозы глюкокортикоидов в соответствии с рекомендациями EULAR. Белимумаб может быть использован в качестве дополнительной терапии у пациентов с аутоантитело-положительной СКВ и высокой степенью активности заболевания. Индукционная импульсная терапия с внутривенным введением циклофосфамида в низких дозах, а также продолжение терапии микофенолатмофетилом является эффективной при волчаночном нефрите.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антималярийные препараты, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры.

The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus**Churylina A.V.****O.O. Bohomolets National Medical University, Kiev**

The article presents data of meta-analyzes, which summarizes the results of randomized controlled trials of diagnosis and treatment of SLE. It was shown that antimalarial drugs should be used to treat patients with SLE. Glucocorticoids in a high dose are prescribed for acute disease. Immunosuppressive drugs, such as azathioprine, methotrexate or mycophenolate mofetil, can be used to reduce the dose of glucocorticoids in accordance with EULAR guidelines. Belimumab can be used as an adjunctive therapy in patients with autoantibody-positive SLE and a high degree of disease activity. Induction pulse therapy with intravenous cyclophosphamide at low doses, as well as continued therapy with mycophenolate mofetil is effective in lupus nephritis.

Keywords: systemic lupus erythematosus, antimalarial drugs, glucocorticoids, immunosuppressors.

Адреса для кореспонденції:

Чуриліна Аліна Василівна – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; м. Київ, вул Толстого, 10, тел. (044) 483-37-09; тел. моб.: +38 050 385 3875, e-mail: iurii.marushko@gmail.com

Системний червоний вовчак (СЧВ) – це аутоімунне захворювання з поширеністю 36,7/100 000 у Німеччині, співвідношення жіночої/чоловічої статі 4:1. Клінічний перебіг різний, з широким спектром проявів в органах; люпус- нефрит розвивається приблизно у половини всіх пацієнтів.

Цей огляд ґрунтується на вибірковому пошуку PubMed та Кокранівської бібліотеки, включаючи поточні рекомендації та експертні рекомендації.

Оцінка клінічних симптомів, лабораторних досліджень та додаткових результатів з біопсією є основою для ранньої діагностики СЧВ. Усіх пацієнтів слід лікувати антималярійними препаратами, як тільки діагноз буде підтверджений. Зокрема, гідроксихлорокін асоціюється з більш високою швидкістю ремісії, меншою кількістю рецидивів і зменшенням пошкодження в ході захворювання, навіть при вовчаковому нефриті. Глюкокортикоїди у високих дозах слід вводити лише при гострому прояві; імуносупресивні препарати, такі як азатіоприн, метотрексат або мікофенолатамофетил, можуть застосовуватися для зниження дози глюкокортикоїдів відповідно до рекомендацій EULAR. Белімумаб нещодавно був затверджений як додаткова терапія у пацієнтів з аутоантитілопозитивними СЧВ із високою активністю захворювання, які не відповідають стандартному лікуванню. Короткотермінова індукційна імпульсна терапія з низькою дозою внутрішньовенного циклофосфаміду, а також продовження терапії мікофенолатамофетилом є перевагою при вовчаковому нефриті.

ВИСНОВОК

Довгостроковий прогноз розвитку СЧВ помітно покращився в останні десятиліття через більш ранній діагноз та оптимізоване лікування. Подальші рандомізовані та контрольовані дослідження необхідні для розробки цілеспрямованої терапії.

Системний червоний вовчак (СЧВ) – це гетерогенне аутоімунне захворювання, яке може залучати багато різних органів і мати різний клінічний перебіг. Діагноз СЧВ ґрунтується на характеристиці клінічних змін шкіри, суглобів, нирок та центральної нервової системи, а також на серологічних параметрах, таких як антинуклеарні антитіла (ANA), зокрема антитіла до dsDNA (e1). Різні клінічні симптоми не завжди протікають одночасно і можуть розвиватися на будь-якій стадії захворювання. На ранніх стадіях лікарі різних дисциплін часто пропонують кілька диференційованих діагнозів або визначають лише один аспект захворювання, не визнаючи симптомів як частину СЧВ (1, e2). Лихоманка, втома та артралгія є найбільш частими неспецифічними симптомами при захворюванні; додатковий набряк суглобів або "висип метелика" особливо у жінок дітородного віку, слід негайно враховувати при СЧВ (2). Метою цієї статті є надання оновленого огляду щодо діагностики та лікування СЧВ на основі

вибіркового огляду літератури в PubMed та Кокранівській бібліотеці, включаючи поточні рекомендації та рекомендації експертів з великим досвідом лікування цієї хвороби.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ПРОГНОЗ

Поширеність СЧВ у Німеччині в 2002 році склала 36,7/100 000, а коефіцієнт 4:1 – від жінок до чоловіків (3). Поширеність СЧВ у дитячому віці нижче ніж у десять разів (e3). Захворювання часто починається в період статевого дозрівання; якщо СЧВ діагностовано у пацієнтів віком до 5 років, може бути присутня рідкісна моногенна форма. Витривалість виживання значно зросла за останні десятиліття (1955 р. Проти 2003 р.: 5-річна виживаність 5% проти 95%, 10-річна виживаність 0% проти 92%), головним чином завдяки ранній діагностиці та поліпшенню лікування (4, 5, e4). Протягом перших років після появи СЧВ смертність збільшується в основному через активність захворювання та бактеріальну інфекцію внаслідок високої дози глюкокортикоїдів (e5, e6), тоді як серцево-судинні ускладнення переважають у періоді, що починається через 5 років після початкового діагнозу (e7, e8).

КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ

Критерії Американського коледжу ревматології (ACR), вперше опубліковані в 1982 році і переглянуті в 1997 році, можуть застосовуватися для класифікації СЧВ (6, 7, e9). Чотири з 11 критеріїв повинні спостерігатися для діагностики СЧВ. Оскільки 4 критеріїв включають слизово-шкірні ураження, застосування критеріїв ACR без аналізу аутоантитіл може призвести до переоцінки СЧВ (8, e2). Таким чином, група "Системні міжнародні співпрацюючі клініки з СЧВ" (SLICC) розробила новий набір критеріїв класифікації в 2012 році (Вставка 1) (9). В даний час обидва набори критеріїв (ACR та SLICC) часто застосовуються одночасно.

Вставка 1

Класифікація СЧВ: Міжнародні співпрацюючі клініки з СЧВ (SLICC) *

- **Клінічні критерії**
- Гострий шкірний червоний вовчак (у тому числі "висип метелика")
- Хронічний шкірний червоний вовчак (наприклад, локалізований або узагальнений дископодібний червоний вовчак)
- Оральні виразки (на піднебінні та/або носі)
- Алопеція без шрамів
- Синовіт (≥ 2 суглобів) або чутливість при пальпації (≥ 2 суглобів) та ранкова скутість (≥ 30 хв.)
- Серозит (плевральний або перикардальний біль більше 1 дня)
- Ниркові ускладнення (зміни в сечі: співвідношення

- білок / креатинін або білок в сечі за 24 години > 0,5 г)
- Залучення нервової системи (наприклад: судоми, психози, мієліт)
- Гемолітична анемія
- Лейкопенія (< 4000 / мкл) або лімфопенія (< 1000 / мкл)
- Тромбоцитопенія (< 1000 / мкл)
- **Імунологічні критерії**
- ANA рівень вище лабораторного діапазону
- Антитіла до dsDNA
- Anti-Sm антитіла
- Антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпін та анти- β 2-глікопротеїн I [IgA-, IgG- або IgM-] антитіла; помилково-позитивний тест Васермана)
- Низький комплемент (C3, C4 або CH50)
- Прямий тест Кумбса (за відсутності гемолітичної анемії)

Для класифікації як СЧВ необхідно ідентифікувати чотири критерії (принаймні один з них – клінічний та, принаймні, один із імунологічних), або вовчаковий нефрит повинен бути діагностований гістологічно при наявності ANA або анти-dsDNA-антитіл. Критерії SLICC не є діагностичними критеріями.

ДІАГНОСТИКА

Клінічні прояви

Кісткові прояви виникають приблизно у 75% пацієнтів з СЧВ у процесі захворювання, і є першими ознаками у чверті випадків (e10). Виходячи з клінічних і гістологічних критеріїв, ураження шкіри поділяються на специфічні виразки при вовчаку (таблиця 1) та неспецифічні прояви (e11, e12). Найбільш частим специфічним проявом червоного вовчака є гострий шкірний синдром, який може виникати як висипання метелика або у вигляді узагальненої макулопапульозної екзантеми. Дискоїдний червоний вовчак (ДЧВ) виявляє хронічний перебіг, який зазвичай характеризується запальними еритематозними бляшками з фолікулярним гіперкератозом та рубцями, що призводить до необоротної алопеції. Приблизно 5% пацієнтів з ДЧВ, які спочатку не мали системних проявів вовчаку, в подальшому мали системні прояви СЧВ. Підгострий шкірний червоний вовчак (дисемінований) (SCLE) характеризується симетричними, кільцеподібними, поліциклічними та/або папулосквамозними / псоріатичними ураженнями шкіри без рубців на ділянках поверхні спини, грудної клітки та розгиначів, що піддаються впливу сонця. Неспецифічні прояви включають, серед інших, судинні шкірні прояви (наприклад: периагулярна телеангіоектазія, сітчатє ліведо, синдром Рейно).

Таблиця 1

Червоний вовчак - специфічні шкірні прояви (Дюсельдорфська класифікація шкірного червоного вовчака)

Підтип	Характеристика
Гострий шкірний червоний вовчак (ACLE)	Локалізовано: "висип метелика" Узагальнено: макулопапульозна екзантема Слизова оболонка порожнини рота: ерозії, виразки Дифузне випадіння волосся
Підгострий шкірний червоний вовчак (SCLE)	Анулярний та/або папулосквамозний / псорізоподібний з поліциклічним злиттям Зцілення без рубців, вітилігоподібна гіпопигментація Висока світлочутливість 70-90% анти-Ro/SSA та 30-50% анти-La/SSB антитіл ≥ 4 критеріїв ACR у 50%; розвиток легкої форми системного червоного вовчака у 10-15% (рідше із залученням нирок і центральної нервової системи)
Хронічний шкірний червоний вовчак (CCLE)	
Дискоїдний червоний вовчак (DLE)	Локалізований (близько 80%) або дисемінований (близько 20%) Дискоїдніеритематозні бляшки з фолікулярним гіперкератозом Залишаються рубці (на шкірі голови, алопеція)
Червоний вовчак (CHLE) холодова алергія	Яскраво-червоний набряк, іноді з ерозією / виразкою Локалізація: симетричні, холодні ділянки кінцівок під впливом холоду
Глибока форма / панікуліт (LEP)	Підшкірні, вузликові / бляшкоподібні, щільні інфільтрати Можливі виразки та кальцифікація, зцілення з рубцюванням і глибокою гіпотрофією
Інтермітуючий шкірний червоний вовчак (ICLE)	
Набрякла форма (LET)	Еритематозні, набряклі бляшки без залучення епідерміса Висока світлочутливість Змінний курс, зцілення без рубців

Система опорно-рухового апарату залучається у 90% пацієнтів із СЧВ. На додаток до міалгії і артралгії, може виникнути артрит малих і великих суглобів (2). Тендовагініт та синовіт можуть бути виявлені методом сонографії та/або магнітно-резонансної томографії. Хронічний рецидивуючий артрит, особливо міжфалангових суглобів, може призвести до деформації суглобів без радіологічних ознак ерозії. Це деформуюче, але неруйнівне захворювання суглобів називається артропатією Джакоуда. Близько 50% хворих на СЧВ мають ураження нирок (10). Люпуснефрит - це клубочковий нефрит, зазвичай з протеїнурією та еритроцитурією (зі зміненими еритроцитами), а також з еритроцитарними циліндрами у сечі. При виявленні в добовому аналізі сечі протеїнурії, яка буде перевищувати 0,5 г/добу, необхідно провести біопсію нирок. Гістологічна класифікація люпуснефриту виділяє шість форм (клас I-VI), які потребують диференційованої стратегії лікування (7, 11). Найчастіше серцево-судинні прояви СЧВ включають ендокардит Лібман-Сакса, а також перикардит або міокардит та коронарний артеріїт. Раннє виникнення атеросклерозу та пов'язаних з цим ускладнень є основними причинами смертності при СЧВ (4). Найпоширенішою формою ураження легень є сухі або випітні плеврити (від 40 до 60%); легеневий пневмоніт і легеневий фіброз зустрічаються рідко (2). Ураження ЦНС мали від 15 до 50% хворих на СЧВ, але через низьку специфічність (наприклад, головний біль) і високу мінливість симптомів їх ідентифікація як складова частина СЧВ часто доводиться важко (2, 12). Крім того, можуть виникнути нейропсихічні прояви, такі як когнітивні дефіцити, психози та депресія, синдроми органічного ураження мозку, епілептичні випадки та поперечний мієліт, а також судинні ураження наприклад, васкуліт, артеріальний / венозний тромбоз у випадку антифосфоліпідного синдрому) та периферична нейропатія (12, e13).

Лабораторна діагностика

Якщо підозри на СЧВ ґрунтуються на клінічних результатах, лабораторне тестування може підтвердити діагноз. Спочатку рекомендується проводити скринінгову лабораторну перевірку (2, 8, 10, 13) (вставка 2). Високий ступінь седиментації еритроцитів характерний для активних СЧВ; С-реактивний білок зазвичай нормальний або лише трохи підвищений. Стандартний або диференціальний аналіз крові може виявити цитопенії, такі як тромбоцитопенія та/або лейкопенія та лімфопенія, а також подальші гематологічні зміни, такі як аутоімунна гемолітична анемія (e13). Паралельні ниркові параметри повинні включати сироватковий креатинін, аналіз сечі. Антиядерні антитіла (ANA) слід аналізувати за допомогою непрямих імуофлюоресцентних тестів (клітини HEp-2) (рис. 26).

Вставка 2

Дослідження при підозрі на системний червоний вовчак (СЧВ) та моніторинг після діагностики:

- **Скринінгові лабораторні дослідження * 1**
- Швидкість осідання еритроцитів
- Аналіз крові
- Креатинін
- Аналіз сечі
- Антинуклеарні антитіла (ANA)
- **Подальші лабораторні дослідження після позитивного скринінгу * 1 (особливо у випадку позитивного ANA) * 1**
- Подальша диференціація ANA (особливо анти-Sm, -Ro/SSA, -La/SSB, -U1RNP антитіл та ін.)
- Anti-dsDNA антитіла
- Комплемент C3, C4
- Антифосфоліпідні антитіла, вовчаковий антикоагулянт
- Швидкість клубочкової фільтрації; 24-годинна сеча (якщо є протеїнурія), альтернатива: співвідношення білка / креатинін у сечі; дослідження змінених еритроцитів у сечі
- Печінкові ферменти; лактатдегідрогеназа; креатинкіназа за наявності м'язових симптомів
- Подальші лабораторні дослідження залежно від клінічних симптомів
- Скринінг для супутніх захворювань
- Оцінка статусу вакцинації
- **Наступний етап (СЧВ: кожні 3-6 місяців залежно від перебігу захворювання; вовчаковий нефрит: спочатку через кожні 2-4 тижні протягом перших 2-4 місяців) * 2**
- Історія хвороби (включаючи нові симптоми, супутні препарати, інфекції), фізичний огляд
- Оцініть активність захворювання за допомогою стандартизованого балу
- Оцінка шкоди відповідно до стандартизованої оцінки (1 × на рік)
- Повторне обстеження на наявність супутніх захворювань (принаймні 1 × на рік)
- Огляд у окуліста для пацієнтів, які приймають гідроксихлорохін чи хлорохін: на початку, потім кожні 6 місяців (e30, e31)
- Лабораторні тести
- Швидкість осідання еритроцитів
- С-реактивний білок (при підозрі на інфекцію або плеврит)
- Аналіз крові
- Креатинін
- Печінкові ферменти
- Стан сечі (співвідношення білка / креатинін, 24-годинна сеча та мікроскопічна експертиза осадів сечі, коли це необхідно)
- Компоненти C3, C4 комплексу
- Антитіла до dsDNA-антитіл
- Інструментальна діагностика за потребою

У хворих з позитивним ANA і однорідним зразком флуоресценції корисно визначати анти-dsDNA-антитіла. Висновки імуноферментного аналізу ELISA (висока чутливість, низька специфічність) повинні підтверджуватися радіоімунологічним аналізом (RIA, також відомий як аналіз Farr, висока специфічність, придатна для моніторингу) (14, e14). Крім анти-dsDNA-антитіл (поширеність від 70 до 98%) анти-Sm-антитіла (поширеність від 14 до 40%) є специфічним маркером СЧВ (14, 15, e10). С3 і С4 слід визначати як показники комплементарного споживання або дефіциту комплементу.

Перебіг СЧВ характеризується загостреннями та ремісіями; однак, титр ANA не корелює з активністю захворювання. Навпаки, анти-dsDNA-антитіла часто піднімаються за кілька місяців до спалаху захворювання, паралельно зі зменшенням факторів комплементу (16, 17). Як наслідок, слід активно стежити за активністю захворювання, особливо з ураженням нирок.

Додаткова діагностика

Подальші діагностичні дослідження залежать від симптомів СЧВ і повинні проводитися у співпраці з медичними спеціалістами відповідної спеціалізації. У випадку шкірних проявів для біопсії шкіри та/або уражень слизової оболонки порожнини рота (гістологія / імунофлуоресценція) для діагностики (e15) слід проконсультуватися у дерматолога. Для подальших досліджень див. Вставку 3.

Вставка 3

Орвано-специфічна діагностика за потребою

- Шкіра / слизові оболонки порожнини рота
- Біопсія: гістологія, імунофлуоресценція, якщо вказано
- Суглоби
- Рентген
- Сонографія
- Магнітно-резонансна томографія (МРТ)
- М'язи
- Креатинкіназа
- Електроміографія

- МРТ
- М'язова біопсія
- Нирки
- Сонографія
- Біопсія
- Легені / серце
- Рентген грудної клітини
- Комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю (HR-CT)
- Тест на функцію легень
- Бронхоальвеолярний лаваж
- (Трансезофагеальна) ехокардіографія
- Катетеризація серця
- МРТ серця
- Сцинтиграфія міокарда
- Коронарна ангіографія
- Око
- Дослідження очного дна / спеціальні дослідження у пацієнтів з протималярійними препаратами
- Центральна та периферична нервова система
- Електроенцефалографія
- Перш за все, МРТ головного мозку, спеціальні методи МРТ, якщо вказано
- Комп'ютерна томографія
- Аналіз черепно-мозкової рідини
- Транскраніальний доплер / ангіографія
- Нейропсихіатрична експертиза
- Вимірювання швидкості нервової провідності

ЛІКУВАННЯ

Лікування СЧВ ґрунтується на результатах лише кількох рандомізованих контрольованих досліджень. Крім того, критерії включення цих досліджень були неоднорідними, при неоднорідності тяжкості захворювання та низьких показниках пацієнтів. Незважаючи на це, були розроблені рекомендації щодо лікування хворих на СЧВ на міжнародному рівні (таблиці 2 і 3), (10, 12, 21).

Таблиця 2

Рекомендації щодо лікування системного червоного вовчак(СЧВ) з відсутністю уражень органів, легкою та/або середньої тяжкості формами уражень органів (наприклад: шкіри, суглобів, серозиту).

Показання	Лікувальний засіб	Дозування
Початкове та основне лікування	Гідроксихлорохін або Хлорохін Якщо показано, то спочатку нестероїдні протизапальні препарати і/або глюкокортикоїди	≤ 6,0-6,5 мг/кг ідеальної маси тіла/день ≤ 3,5-4,0 мг/кг ідеальної маси тіла/день Розрахунок ідеальної маси тіла: Чоловіки: [Зріст мінус 100] мінус 10% Жінки: [Зріст мінус 100] мінус 15%
Якщо немає відповіді на терапію або не вдається знизити глюкокортикоїди < 7,5 мг	Азатиоприн або метотрексат або мікофенолатмофетил *	2-3 мг/кг маси тіла /день 15-20 мг/тиждень 2 гр/день
Додаткове лікування при аутоантитіло-позитивному СЧВ з високою активністю захворювання, незважаючи на стандартну терапію (e27)	Belimumab	10 мг/кг ваги тіла внутрішньовенно (1 год.), потім через 14 днів, а потім через кожні 4 тижні

Рекомендації щодо лікування на прикладі проліферативного вовчакового нефриту класу III-IV при системному червоному вовчаку з ураженням органів (ISN/RPS, Міжнародне товариство нефрологів / Товариства ниркової патології 2003 Класифікація вовчакового нефриту) (11)

Показання	Лікувальний засіб	Дозування
Продовження лікування анти-малярійними препаратами	Гідроксихлорохін	≤ 6,0-6,5 мг/кг ідеальної маси тіла/день
Індукційна терапія	Комбінація глюкокортикоїдів з: мікофенолатмофетил або циклофосфамід (низька доза) внутрішньовенно або азатиоприн	Почніть з метилпреднізолону 500-750 мг внутрішньовенно на 3 дні поспіль; потім глюкокортикоїди 0,5 мг/кг маси тіла на добу протягом 4 тижнів з наступним зниженням дози 3 г/добу або мікофенолова кислота 2,16 г/добу протягом 6 місяців відповідно (особливо з вираженим протеїнурією) Загальна доза 3 г (6 × 500 мг кожні 2 тижні) протягом 3 місяців 2 мг/кг маси тіла на добу у відібраних пацієнтів без несприятливих прогностичних факторів або якщо мікофенолатмофетил або циклофосфамід протипоказані, не переносяться або недоступні
Підтримуюча терапія після відповіді на індукційну терапію	Поєднання низькодозових глюкокортикоїдів з: мікофенолатмофетил або азатиоприн *	5,0-7,5 мг/сут преднізолон 2 г/день або мікофенолова кислота 1,44 г/добу 2 мг/кг маси тіла/день мікофенолатмофетилу або азатиоприну протягом 3 років, відповідно; тоді починайте з повільного зниження дози глюкокортикоїдів
Рефрактерний до терапії або протипоказання	Інгібітори кальциневрину (циклоспорин А, такролімус) Ритуксимаб (анти-CD20)	

Протималярійні агенти

У кожного пацієнта з СЧВ лікування протималярійними препаратами рекомендується, якщо немає протипоказань (21-23). Дія антималярійних препаратів заснована на інгібуванні активації внутрішньоклітинних toll-рецепторів (e17). Гідроксихлорохін та хлорохін мають ліцензію на лікування СЧВ. Окрім їх ефективної дії проти артриту та специфічних шкірних уражень (8), протималярійні препарати підтримують СЧВ при ремісії, асоціюються з меншими спалахами захворювань і знижують ушкодження при захворюванні (23, e18). При люпус нефриті когортні дослідження продемонстрували позитивний ефект для гідроксихлорохіну чи хлорохіну, призначеного до (24), і для гідроксихлорохіну як додаткового до стандартного лікування після діагностики ураження нирок (10, 25, e19). Крім того, було описано позитивний вплив протималярійних препаратів на метаболізм ліпідів та глюкози, а також зменшення тромбоемболій із сприятливим впливом на ризик серцево-судинного ураження при СЧВ та обговорювалися протипухлинні ефекти (22, 23). На підставі досвіду експертів рекомендується продовжувати лікування гідроксихлорохіном під час вагітності, оскільки пацієнти з СЧВ на гідроксихлорохіні мають меншу активність захворювання та зменшують загострення і потребують зниження доз глюкокортикоїдів на момент народження (26, e20). Гідроксихлорохін також можна продовжувати приймати під час грудного вигодовування (26, e21).

Доза гідроксихлорохіну та хлорохіну залежить від максимальної добової дози, розрахованої на основі ідеальної маси тіла (табл. 1). Якщо фактична маса тіла нижче, ніж ідеальна маса тіла, фактична маса тіла повинна використовуватися для

розрахунку максимальної добової дози (27). Побічний ефект – незворотна ретинопатія (макулопатія з боку очей) був, особливо в попередні роки, пов'язаний з надмірною добовою дозою (28, e22). При поширеній нирковій недостатності (ШКФ < 30 мл/хв) щоденну дозу антималярійного препарату слід відповідно змінити; у пацієнтів з діалізом його слід зменшити до 15% від стандартної дози (10, 22).

Гідроксихлорохін переважно застосовують при СЧВ, але при непереносимості або відсутності ефективності може застосовуватися хлорохін (8). Оптимальна ефективність антималярійних препаратів часто не спостерігається до 3-6 місяців терапії. ЧВ-специфічні ураження шкіри, однак, можуть реагувати через 4-6 тижнів (8, e22).

Якщо після 3-6 місяців лікування не спостерігається поліпшення шкірних проявів, гідроксихлорохін або хлорохін можна комбінувати з протималярійним агентом мепакрин (синонім кінакрин, з міткою, відсутність токсичності для очей) у дозі не більше 100 мг/добу (8, 28).

Куріння знижує ефективність протималярійних препаратів. Отже, пацієнтам з СЧВ слід рекомендувати повністю припинити куріння.

Місцеве лікування

Глюкокортикоїди – це місцеве лікування при ураженнях шкіри з СЧВ (8). Глюкокортикоїди класу IV (наприклад, клобетазол) можна застосовувати до шкіри голови, долонь та підшов, тоді як в інших областях рекомендуються глюкокортикоїди тільки класу II (наприклад, метилпреднізолонацепонат) та класу III (наприклад, мометазонуфуроат). Через несприятливі ефекти (наприклад, атрофія, телеангіектазія, пероральний дерматит) глюкокортикоїди слід вводити лише з перервами, а

не довготривало, особливо не для випадків з висипанням «метелика».

Альтернативою є незаплановане застосування місцевих інгібіторів кальциневрину (тактролімус мазь, крем пімекролімус). Ці агенти можна застосовувати як довготривале лікування без вищезгаданих ризиків, пов'язаних з поширеним використанням глюкокортикоїдів (наприклад, при висипі «метелика», набряклій формі червоного вовчака, первинному дискродному червоному вовчаку) (29, e25).

Імуносупресивне лікування

У пацієнтів, які не мають небезпечних для організму проявів (наприклад, специфічні ураження шкіри, артрит, плеврит), тривале лікування антималярійними препаратами повинно бути достатнім. Через відкладене настання дії протималярійних препаратів, більшість пацієнтів тимчасово потребують додаткових короткочасних ефективних ліків, як правило, нестероїдних протизапальних препаратів або глюкокортикоїдів. Якщо глюкокортикоїди не можуть бути зменшені до дози 5-7,5 мг/добу еквіваленту преднізолону, EULAR рекомендує, навіть для пацієнтів без залучення органів, призначення імунодепресантів, таких як азатіоприн, метотрексат або мікофенолатмофетил замість глюкокортикоїдів (21, 30). Метотрексат може сприятливо впливати на ураження суглобів та шкіри та загальну активність захворювання (8, 21, 31).

Дві фази III дослідження з загальною кількістю 1684 пацієнтів вказують на те, що лікування белімуабом є ще одним ефективним варіантом при СЧВ (e26). У 2012 році белімуаб був схвалений як допоміжна терапія для дорослих пацієнтів з аутоантитіло-позитивним СЧВ, які, незважаючи на стандартну терапію, демонстрували високу активність захворювання, непереносимість інших методів лікування СЧВ або непринятно високу потребу в глюкокортикоїдах (табл. 1) (E27). Найчастіше побічні ефекти включають нудоту, діарею, бактеріальні та вірусні інфекції (наприклад, бронхіт, цистит та фарингіт), а також реакції гіперчутливості / інфузії. Дані щодо ефективності белімуабу в звичайній клінічній практиці є обмеженими (32, e26).

Наступний рівень лікування вказується при наявності вісцеритів, особливо при залученні нирок та/або центральної нервової системи. EULAR нещодавно опублікувала керівні принципи для управління нейропсихічними проявами СЧВ (12). Основною метою є виявлення випадків антифосфоліпідного синдрому, що вимагає антикоагуляційної терапії, а не імуносупресії. В іншому випадку імуносупресивна терапія СЧВ з вісцеритами ґрунтується переважно на досвіді лікування вовчакового нефриту (10, 33).

В якості індукційної терапії для проліферативного вовчакового нефриту (клас II-IV) в залежності від найкращого співвідношення ризику та вигоди (таблиця 3) доступні мікофенолатмофетил (або мікофенолова кислота у еквівалентній дозі) та низькодозове внутрішньовенне введення циклофосфаміду у поєднанні з глюкокортикоїдами (10). Для пацієнтів, які реагують на початкове лікування, рекомендована підтримуюча терапія – менша імуносупресія, причому або мікофенолатмо-

фетил/мікофенолова кислота, або азатіоприн протягом щонайменше 3 років у поєднанні з низькою дозою преднізолону. Після цього може бути здійснено поступове зменшення ліків, починаючи з зменшення глюкокортикоїдів. До недавнього часу мікофенолатмофетил або мікофенолова кислота були описані як переважні до азатіоприну для підтримуючої терапії вовчакового нефриту, але 10-річні дані з дослідження MAINTAIN та поточних мета-аналізів не підтверджують попередні дані (табл. 3) (34).

Хоча СЧВ зазвичай буває більш тяжким у дитинстві та підлітковому віці, у цій віковій групі відсутні рандомізовані контрольні випробування лікування. Лікування ґрунтується на даних дорослих і починається з гідроксихлорокіну та глюкокортикоїдів (35). При наявності серйозного залучення органів (нирок, центральної нервової системи), показана рання пульсова терапія циклофосфамідом та/або глюкокортикоїдами. Мікофенолатмофетил все частіше стає альтернативою циклофосфаміду. Азатіоприн і циклоспорин можуть бути використані як стероїдозаощаджуючі ліки. Пацієнти в даний час залучаються до дитячого дослідження з лікування белімуабом (e28).

Додаткове лікування

Додаткове лікування майже так само важливе, як імуносупресія, і визначається супутніми захворюваннями (інфекціями, артеріосклерозом, гіпертонією, дисліпідемією, цукровим діабетом, остеопорозом, аваскулярним некрозом та злоякісними пухлинами та іншими) (13, 21, 30). Залежно від призначеного лікарського засобу та клінічної ситуації необхідно враховувати застосування низькодозового аспірину, кальцію, вітаміну D, біофосфонатів, статинів та препаратів для зниження артеріального тиску (особливо інгібіторів АПФ при протейнурії). Пацієнти з імуносупресивною терапією повинні бути щеплені (особливо проти грипу та пневмококів); вакцинація з живими атенуйованими вакцинами протипоказана (Вставка 2) (36).

Профілактичні заходи включають в себе захист від ультрафіолетового (УФ) світла, стриманість від куріння та уникнення ліків, які, як відомо, викликають СЧВ (наприклад, гідралазин та антагоністи TNF-альфа) (8, 37). Захист від сонячних опроміньвань проводиться за допомогою хімічних та/або фізичних фільтрів UV-A/UV-B (SPF 50+). Вони повинні застосовуватися від 20 до 30 хв. до впливу ультрафіолетового опромінення в достатній кількості (2 мг/см²) (38, e29). Хворі СЧВ повинні бути проінформовані про те, що випромінювання УФ-А проникає в скло (в тому числі в транспортних засобах).

ВИСНОВОК

Прогрес у діагностиці, оптимізованому лікуванні (також при супутніх захворюваннях), а також регулярний моніторинг активності захворювання явно поліпшили прогноз СЧВ. Метою лікування є ремісія або, принаймні, мінімізація активності захворювання та запобігання спалахів. В даний час антималярійні препарати є базовою терапією для кожного пацієнта з СЧВ, тоді як глюкокортикоїди слід застосовувати лише при

гострому ураженні. Якщо зниження дози глюкокортикоїдів неможливо, рекомендується продовжити імуносупресію з азатиоприном, метотрексатом або мікофенолатмофетилем. Якщо пацієнт не реагує, можна вводити белімуаб.

Незважаючи на те, що мікофенолатмофетил офіційно не схвалений для використання при СЧВ, зараз існує міжнародний консенсус щодо того, що його ефективність та низька токсичність робить цей препарат ефективною альтернативою короткочасному введенню низькодозових внутрішньовенних циклофосфамідів при індукційній терапії проліферативного вовчакового нефриту.

КЛЮЧОВІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Системний червоний вовчак (СЧВ) – це неоднорідне захворювання, яке може впливати на різні органи; рання діагностика запобігає несприятливим наслідкам і чітко покращує прогноз.

Діагноз СЧВ є симптоматичним, і часто він вимагає міждисциплінарного підходу. Залежно від залученого органу, пацієнтам із СЧВ слід звертатися до кваліфікованих медичних спеціалістів, які мають багаторічний досвід лікування цього захворювання або до спеціалізованого центру СЧВ.

Метою лікування є ремісія або контроль активності захворювання та профілактика (подальшого) пошкодження органів з мінімальним використанням глюкокортикоїдів.

Лікування наявними препаратами може чітко поліпшити короткотермінові та довгострокові прогнози розвитку СЧВ. Антималарійні препарати слід застосовувати «якщо не показано» у всіх пацієнтів із СЧВ.

Сучасна стратегія лікування повинна включати не тільки профілактичні заходи, але також і лікування супутніх захворювань (наприклад, інфекцій та серцево-судинних).

Література/References

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)* 1993;72:113–124.
2. Fischer-Betz R, Herzer P, Schneider M. Systemischer Lupus erythematosus. [Systemic lupus erythematosus] *Dtsch Med Wochenschr.* 2005;130:2451–2458.
3. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus.* 2014;23:1407–1411.
4. Chehab G, Fischer-Betz R, Schneider M. Entwicklung von Mortalität und Morbidität beim systemischen Lupus erythematosus. Changes in mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus [Z Rheumatol. 2011;70:480–485.
5. Cervera R, Khamashta MA, 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.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40
7. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. – Diagnose & Klassifikation. www.dgrh.de/kriterienassessments.html. (last accessed on 19 March 2015)
8. Kuhn A, Aberer E, Barde C. Leitlinien Kutaner Lupus Erythematosus (Entwicklungsstufe 1): Dermatologische Qualitätssicherung. In: Korting H, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W, et al., editors. Leitlinien und Empfehlungen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009. pp. 214–257.
9. 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;64:2677–2686. [PMC free article]
10. 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;71:1771–1782. [PMC free article]
11. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241–250.
12. 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;69:2074–2082.
13. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1269–1274. [PMC free article]
14. Hartung K, Seelig HP. Labordiagnostik der systemischen Autoimmunerkrankungen Teil 1. Kollagenosen. [Laboratory diagnostics of systemic autoimmune diseases. Part 1. Collagenoses] *Z Rheumatol.* 2006;65:709–722.
15. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis.* 2014;2014 [PMC free article]
16. Pan N, Amigues I, Lyman S, et al. A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months. *Lupus.* 2014;23:293–298.
17. ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum.* 1990;33:634–643.
18. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:664–670.

19. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363–369.
20. Kuhn A, Meuth AM, Bein D, et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2010;163:83–92.
21. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195–205.
22. Fischer-Betz R, Schneider M. Antimalariamittel. Therapieoption für jeden Lupus-Patienten?! [Antimalarials. A treatment option for every lupus patient?!] *Z Rheumatol.* 2009;68:6–90.
23. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus.* 2008;17:271–273.
24. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus.* 2008;17:281–288.
25. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;61:830–839. [PMC free article]
26. Fischer-Betz R. Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft. [Rheumatic diseases during pregnancy] *Internist.* 2012;53:1047–1053.
27. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Hautmanifestationen des Lupus erythematosus: Klinik und Therapie. [Skin manifestations in lupus erythematosus: clinical aspects and therapy] *Z Rheumatol.* 2011;70:213–226.
28. Ochsendorf FR. Einsatz von Antimalariamitteln in der Dermatologie. [Use of antimalarials in dermatology] *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:829–844.
29. Kuhn A, Gensch K, Haust M, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:54–64. e1-2.
30. Schneider M. EULAR-Empfehlungen zur Behandlung des systemischen Lupus erythematosus. [EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus] *Z Rheumatol.* 2009;68(578):80–83.
31. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus.* 2014;23:225–235.
32. Fischer-Betz R, Schneider M. Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlungen zum Einsatz von Belimumab beim systemischen Lupus erythematosus. [Recommendation for use of belimumab for systemic lupus erythematosus] *Z Rheumatol.* 2013;72:462–467.
33. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12 CD002922.
34. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:834–838.
35. Tenbrock K, Horneff G. Leitlinien Systemischer Lupus erythematosus (Entwicklungsstufe 1) Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. 2013:1–8.
36. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:414–422.
37. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev.* 2010;10:46–50.
38. Faurschou A, Wulf HC. The relation between sun protection factor and amount of sunscreen applied in vivo. *Br J Dermatol.* 2007;156:716–719.
39. Aringer M, Fischer-Betz R, Hiepe F. Stellungnahme zum Einsatz von Mycophenolat-Mofetil beim systemischen Lupus erythematosus. [Statement on the use of mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2013;72:575–580.
40. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:211–221.
- e1. Bertsias G, Cervera R, Boumpas D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma J, editor. *EULAR textbook on rheumatic diseases.* London: BMJ Group; 2012. pp. 476–505.
- e2. Fischer-Betz R, Schneider M. Fr her Lupus erythematosus. [Early lupus erythematosus] *Z Rheumatol.* 2013;72:948–953.
- e3. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MG, Lehman TJ, Moorthy LN. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:1187–1192.
- e4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:167–175.
- e5. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013;22:1286–1294.
- e6. Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 1991;11:127–132.
- e7. Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R. Can morbidity and mortality of SLE be improved? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:313–332. [PubMed]
- e8. Urowitz MB, Gladman DD. Evolving spectrum of mortality and morbidity in C4B. *Lupus.* 1999;8:253–255. [PubMed]
- e9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis*

- Rheum. 1982;25:1271–1277. [PubMed]
- e10. Jimenez S, Cervera R, Ingelmo M, Font J. The epidemiology of cutaneous lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. Cutaneous lupus erythematosus. Berlin: Springer-Verlag; 2004. pp. 45–52.
- e11. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:471–475.
- e12. Kuhn A, Ruzicka T. Classification of cutaneous lupus erythematosus. In: HxKuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. Cutaneous lupus erythematosus. Heidelberg, Berlin, New York: Springer Verlag; 2004. pp. 53–59.
- e13. Kleinert S, Feuchtenberger M, Tony HP. Systemischer Lupus erythematosus. Eine problemorientierte Annäherung. [Systemic lupus erythematosus. A problem based approach] *Internist (Berl)* 2010;51:1013–1026.
- e14. Jaekel HP, Trabandt A, Grobe N, Werle E. Anti-dsDNA antibody subtypes and anti-C1q antibodies: toward a more reliable diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15:335–345.
- e15. Sepehr A, Wenson S, Tahan SR. Histopathologic manifestations of systemic diseases: the example of cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol*. 2010;37:112–124.
- e16. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005;125:889–894. [PMC free article]
- e17. Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum*. 2006;54:3068–3070.
- e18. FesC4Br BJ, Alarcon GS, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1473–1480.
- e19. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15:366–370.
- e20. Iozza I, Cianci S, Di Natale A, et al. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenat Med*. 2010;4:67–73. [PMC free article]
- e21. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3640–3647.
- e22. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:187–189. [PMC free article]
- e23. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol*. 2014;171:571–579.
- e24. Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol*. 2009;145:244–248.
- e25. Sardy M, Ruzicka T, Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:93–98.
- e26. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1833–1838. [PMC free article]
- e27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gem §35a SGBV - Belimumab (Benlysta) Modul 1. www.g-ba.de/downloads/92-975-94/2012-01-27_Modul1_Belimumabpdf? (last accessed on 19 March 2015).
- e28. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:616–622.
- e29. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:e179–e193.
- e30. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118:415–422.
- e31. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002;109:1377–1382.
- e32. Xu L, Cai M, Shi BY, Li ZL, Li X, Jin HL. A prospective analysis of the effects of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil co-medicated with a proton pump inhibitor in kidney transplant recipients at a single institute in China. *Transplant Proc*. 2014;46:1362–1365.
- e33. Namazi MR. The potential negative impact of proton pump inhibitors on the immunopharmacologic effects of chloroquine and hydroxychloroquine. *Lupus*. 2009;18:104–105.

Відомості про автора:

Чуриліна Аліна Василівна – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; м. Київ, вул. Л. Толстого, 10, тел. (044) 483-37-09; тел. моб.: +38 050 385 3875, e-mail: iurii.marushko@gmail.com

© А.В. Чуриліна, 2018