Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки

Н.Г. Клюквина¹, Е.Л. Насонов²

¹Кафедра ревматологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ²ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Обзор литературы посвящен особенностям клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки (СКВ). Данные литературы и собственный опыт авторов свидетельствуют о сложности верификации достоверного диагноза, особенно при атипичных вариантах болезни. Огромное значение имеют правильная оценка клинических и лабораторных проявлений СКВ у каждого больного, выявление обострения основного заболевания и сопутствующей патологии, оценка влияния проводимой терапии, поиск прогностических маркеров исхода.

Ключевые слова: системная красная волчанка, клинические проявления, лабораторные маркеры, диагностика.

Контакты: Клюквина Наталья Геннадьевна nataklykvina@yandex.ru

The clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus

N.G. Klyukvina¹, E.L. Nasonov²

¹Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The literature review deals with the clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). The data available in the literature and the authors' experience suggest that it is difficult to verify the valid diagnosis of the disease, in its atypical variants in particular. The correct assessment of the clinical and laboratory manifestations of SLE in each patient, the detection of an exacerbation of the underlying disease and concomitant pathology, the evaluation of the efficiency of performed therapy, and a search for prognostic markers for an outcome are of great value.

Key words: systemic lupus erythematosus, clinical manifestations, laboratory markers, diagnosis.

Contact: Klyukvina Natalia Gennadyevna nataklykvina@yandex.ru

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, патогенез которого заключается в нарушениях иммунорегуляции, вызывающих гиперпродукцию широкого спектра органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, что приводит к иммуновоспалительному повреждению тканей и нарушению функции внутренних органов [1].

СКВ является одним из наиболее тяжелых системных заболеваний соединительной ткани, чаще встречается в возрасте 20–40 лет; около 90% заболевших составляют женщины [2]. За последние десятилетия отмечен рост частоты СКВ (50–250 случаев на 100 тыс. населения), что обусловлено совершенствованием схем лечения, выявлением латентно протекающих форм, а в некоторых случаях — и гипердиагностикой. Диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР) (1982, 1997) разрабатывались для эпидемиологических исследований и не всегда позволяют со стопроцентной вероятностью исключить или подтвердить диагноз СКВ, особенно на ранних стадиях и при атипичных вариантах болезни [3, 4]. При изучении медицинской документации одного из крупных лечебных учреждений J. Salvo-Alen и соавт. [5] обнаружили, что среди больных с диагнозом СКВ только две трети удовлетворяли критериям АКР, тогда как около 10% имели признаки люпуса не в полном для верификации достоверного диагноза объеме, а у 25% наблюда-

лась картина фибромиалгии в сочетании с положительными антиядерными антителами (АЯА), при этом даже при длительном наблюдении не отмечалось эволюции болезни в достоверную СКВ. В связи с подобными наблюдениями неоднократно поднимался вопрос о совершенствовании критериев диагностики СКВ, «заболевания-хамелеона», или «великого имитатора болезней» [6]. В 2012 г. группа экспертов из Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) представила результаты многолетнего анализа большого числа историй болезни около 700 пациентов с СКВ и предложила модифицированные диагностические критерии диагноза, расширенные за счет внесения ряда дерматологических, неврологических и лабораторных признаков с более точными дефинициями. Новые критерии обладают большей чувствительностью (97%) и меньшей специфичностью (84%) по сравнению с критериями АКР 1997 г. (83 и 96% соответственно), но несмотря на несомненные преимущества, нуждаются в дальнейшей доработке и валидации [7].

Наряду с верификацией достоверного диагноза важное значение у больных СКВ имеет установление причины имеющих проявлений (активность заболевания, сопутствующая патология и влияние терапии; табл. 1), что в значительной степени определяет выбор тактики ведения больных.

Конституциональные нарушения (слабость, похудание, лихорадка) наблюдаются как в дебюте, так и на разных этапах заболевания, при обострении или присоединении со-

О Б З О Р

Таблица 1. Особенности клинических и лабораторных проявлений СКВ

Органная патология	Активная фаза СКВ	Сопутствующая патология	Осложнения лекарственной терапии
Поражение кожи	«Бабочка», энантема, капиллярит, язвенный стоматит, диффузная алопеция, люпус-хейлит	Диффузная алопеция (гипофункция щитовидной железы) Сетчатое ливедо, хронические язвы, кожный некроз, дигитальная гангрена (АФС)	Акне, сыпь (ГК); язвенный стоматит (метотрексат), диффузная алопеция (циклофосфамид), фотодерматит (фторхинолоны)
Поражение опорно-двигательного аппарата	Кратковременный мигрирующий артрит мелких суставов кисти, преходящие сгибательные контрактуры, миозит	Стойкие сгибательные контрактуры, артропатия Жаку (фиброзные процессы) Стойкий моноартрит крупных суставов (инфекционный артрит)	Миопатии (длительный прием ГК, гиплипидемических препаратов)
Поражение легких	Плеврит (чаще двусторонний), острый пневмонит, легочные (альвеолярные) геморрагии	ТЭЛА, легочная гипертензия, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, внутриальвеолярные легочные кровоизлияния (АФС) Пневмонии, односторонний плеврит (туберкулез)	Редко – интерстициальное поражение легких (циклофосфамид)
Поражение сердечно-сосудистой системы	Перикардит, миокардит, эндокардит Лимбана–Сакса, артериальная гипертензия (у больных с гломерулонефритом), васкулит, атеросклероз	Рецидивирующие тромбозы, поражение клапанного аппарата сердца, поражение миокарда за счет микроциркуляторных нарушений, внутрисердечный тромбоз, АГ, легочная гипертензия и др. (АФС) Перикардит (вирусный, грибковый, туберкулезный) на фоне иммуносупрессивной терапии, инфекционный эндокардит	Миокардиодистрофия, АГ, ранний атеросклероз
Поражение ЖКТ	Язвенный стоматит, фарингит, диспепсические нарушения, асцит, абдоминальный криз, перитонит, панкреатит, васкулит сосудов кишечника	Тромбоз сосудов кишечника, синдром Бадда–Киари, окклюзии печеночных вен, нодулярная гиперплазия печени (АФС) Вирусный гепатит, холецистит	Язвенное поражение ЖКТ, панкреатит, лекарственный гепатит
Поражение почек	Волчаночный гломерулонефрит	Тромбозы сосудов почек, АГ (АФС) Пиелонефрит	Геморрагический цистит, анальгетическая нефропатия
Поражение ЦНС	Различные диффузные и очаговые формы поражения	Транзиторные ишемические атаки, инсульт, судорожные припадки, мигрень, когнитивная дисфункция, хорей, поперечный миелит, рассеянный склероз (АФС) Менингит, абсцесс Туберкулез (инфекции)	Раздражительность, эписиндром (аминохинолиновые производные), асептический менингит (ибупрофен, сулиндак); психотические реакции (ГК); энцефалопатия (барбитураты, алкоголь, антидепрессанты) и др.
Кровотворная система	Анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения	Анемия (кровопотеря), лейкоцитоз (инфекция), лимфоцитоз (туберкулез) Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения (АФС)	Различные цитопении (цитотоксика – лейкопения; антикоагулянты – тромбоцитопения)

путствующей патологии. При наличии слабости и утомляемости следует убедиться в отсутствии таких причин их возникновения, как анемия, гипотиреоз, гипо- и гипергликемия, скрыто протекающие инфекции (в первую очередь вирусные), побочное действие лекарств.

Лихорадка при активной СКВ обычно сопровождается другими признаками (поражение кожи, серозит, артрит, цитопения), тогда как при повышении температуры вследствие сопутствующих инфекций наблюдаются озноб и соответствующие лабораторные нарушения (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг) [8].

Поражение суставов – частый симптом СКВ, характеризующийся умеренной болью и воспалительными измене-

ниями (преимущественно лучезапястных суставов, мелких суставов кисти и коленных), непродолжительной утренней скованностью и отсутствием эрозивных изменений на рентгенограммах. Синовиальная жидкость при СКВ прозрачная, вязкость нормальная, лейкоцитоз отсутствует, в мазке преобладают мононуклеарные клетки. Возможны обнаружение LE-клеток, АЯА и снижение уровня компонентов комплемента, однако данные тесты не имеют диагностического и прогностического значения [9].

Стойкие моноартриты (особенно нагрузочных суставов – коленных, голеностопных и пр.) не свойственны активной СКВ. В подобных ситуациях необходимо исключить инфекционный характер процесса и наличие деструктивных

изменений (асептический некроз). Могут возникать разрывы сухожилий (пателлярных, ахилловых и др.). Причинами данного осложнения считают травмы, прием глюкокортикоидов (ГК) и фторхинолоновых антибиотиков [10].

В активной фазе СКВ больные жалуются на миалгии, однако истинный миозит наблюдается редко. Обнаружено, что у больных СКВ с миозитом повышена частота алопеции, язвенного стоматита, эрозивного артрита и поражения легких и редко встречаются вторичный синдром Шёгрена и нефрит. Течение мышечной патологии более мягкое, чем у больных идиопатическими воспалительными миопатиями. Появление мышечной боли не всегда следует связывать с обострением СКВ, так как у таких пациентов часто встречается фибромиалгия (примерно у 30%) [11].

Ассоциация терапии глюкокортикоидами (ГК) и остеонекроза впервые отмечена в 1960 г. E.L. Dubois и Cosen. Механизм развития данного осложнения до конца не установлен, факторами риска признаны не только ГК (хотя и отмечена четкая связь с применением высоких доз преднизолона и пульс-терапии), но и активность заболевания, синдром Рейно, васкулит, наличие антител к фосфолипидам (аФЛ), применение цитотоксических агентов. Имеются данные о существовании генетической предрасположенности к развитию остеонекроза у больных как СКВ, так и после пересадки почки, получающих иммуносупрессивную терапию [12].

Поражение кожи — второй по частоте после поражения суставов симптом СКВ; встречается в 70–80% случаях и может превалировать в дебюте болезни у 23–28% больных. Дерматологические проявления имеют важное диагностическое значение: фотосенсибилизация, «бабочка», дискоидные высыпания и язвенный стоматит относятся к критериям АКР, необходимым для установления достоверного диагноза СКВ. Кроме того, ряд симптомов безоговорочно указывает на активность процесса, например центробежная эритема Бiettта («бабочка»), капилляриты, энантема, хейлит. Имеется разграничение на так называемые волчаночно-специфичные и волчаночно-неспецифичные поражения кожи, причем последние встречаются при СКВ в несколько раз чаще. К волчаночно-специфичным проявлениям относятся хроническая красная волчанка (дискоидные высыпания, веррукозная волчанка, люпус-панникулит, опухолевидная волчанка), подострая кожная красная волчанка (анулярно-полициклический тип, псориазоформный тип, синдром Роуэлла) и острая красная волчанка (наиболее типичный признак — «бабочка»). Среди неспецифических кожных проявлений — фотосенсибилизация, лейкоцитокластический и уртикарный васкулит, телеангиоэктазии, сетчатое ливедо, злокачественный атрофический папулез (синдром Дегоса), синдром Рейно. У больных СКВ могут встречаться склеродактилия, ревматоидные узелки, кальциноз, буллезные изменения, уртикария, папулонодулярный муциноз, анетодермия, мультиморфная эритема и хронические трофические язвы нижних конечностей. В развитии некоторых проявлений большую роль играют аФЛ. Поражение кожи лица при СКВ следует дифференцировать с розовыми угрями, фоточувствительной экземой, контактным и себорейным дерматитом, рожистым воспалением, сыпью на фоне терапии ГК, полиморфной экссудативной эритемой [13–15].

Частота перикардита, по данным аутопсийных и эхокардиографических исследований, достигает 60–70%, однако клинически очевидное поражение перикарда встречается

примерно у каждого 4-го больного, сопровождаясь, как правило, и другими признаками активности волчаночного процесса. Выпот представляет собой экссудат с высоким содержанием белка и низким содержанием глюкозы, клеточный состав — преимущественно полиморфно-ядерные лейкоциты. Может развиваться геморрагический выпот. При иммунологическом исследовании обнаруживают АЯА, антитела к двуспиральной ДНК, LE-клетки, низкий уровень С3- и С4-компонента комплемента. Положительный антинуклеарный фактор (АНФ) в перикардиальной жидкости встречается при злокачественных новообразованиях, туберкулезе, лекарственной волчанке. Диагноз перикардита первоначально устанавливают на основании жалоб и клинических данных с последующим подтверждением результатами инструментальных методов исследования. Клиническую картину острого перикардита у больных СКВ могут имитировать и другие состояния: пневмония, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) или инфаркт легких, инфаркт миокарда, аневризм аорты [16].

Миокардит встречается на фоне высокой активности заболевания (в сочетании с поражением других структур сердца), артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС), но может быть и следствием высокой кумулятивной дозы ГК или токсического действия циклофосфамида и длительного использования аминохинолиновых препаратов. Миокардит проявляется различными нарушениями сердечного ритма, наиболее часто регистрируются синусовая тахикардия или атриовентрикулярные блокады I–II степени. В то же время нарушения проводимости могут быть связаны с ИБС, эндокринными и метаболическими нарушениями, приемом лекарств. Характерным для СКВ клапанным поражением считается эндокардит Либмана–Сакса с наличием асептических веррукозных вегетаций на клапанах сердца, папиллярных мышцах или эндокарде. Описаны тяжелые формы эндокардита с лихорадкой, выраженной тахикардией, грубым шумом при аускультации, тромбоэмболическими осложнениями и анемией. Развитие инфекционного эндокардита может напоминать обострение СКВ [17, 18].

Поражение легких — нередкое проявление СКВ, может быть связано с активностью заболевания, сопутствующей патологией и влиянием лекарств. Наиболее частым проявлением со стороны легких является развитие инфекционных осложнений вследствие неблагоприятного иммунного фона и применения иммуносупрессантов, при этом возбудителями могут оказаться как типичные, так и атипичные патогены, включая грибы и микобактерии. Вовлечение плевры в патологический процесс встречается у 41–56% больных СКВ, чаще у мужчин и афроамериканцев. Плевральная боль может оказаться предвестником обострения СКВ, появляться за несколько недель до другой органной симптоматики и сопровождаться лихорадкой, одышкой и кашлем. Болевой плевральный синдром требует дифференциальной диагностики с ТЭЛА (особенно у больных с аФЛ), инфекцией и опухолью. Плевральный выпот небольшой по объему, двусторонний, представляет собой экссудат с содержанием глюкозы >70 мг/дл, лактатдегидрогеназы <500 МЕ/л и pH >7,2. Данные о специфичности определения АЯА в плевральной жидкости у больных СКВ противоречивы [19, 20].

Острый волчаночный пневмонит встречается у 1–9% больных СКВ и по клинической картине практически не отличается от инфекционной пневмонии: лихорадка, кашель,

одышка и гипоксемия, в некоторых случаях — кровохарканье. При рентгенологическом обследовании выявляются одно- или двусторонние альвеолярные инфильтраты, преимущественно в нижних отделах. Нередко острый волчаночный пневмонит является первым и единственным симптомом заболевания и ассоциируется с высокими показателями летальности, особенно в отсутствие четкого диагноза и адекватных методов лечения с применением высоких доз ГК, циклофосфида, плазмафереза и генно-инженерных биологических препаратов (ритуксимаб). Геморрагический пневмонит в отличие от острого волчаночного пневмонита развивается, как правило, спустя несколько лет после начала СКВ и редко является первым ее симптомом. В подавляющем большинстве случаев (90–95%) геморрагический пневмонит ассоциируется с поражением почек, нередко (13–57%) наблюдается присоединение сопутствующей вирусной или бактериальной инфекции, особенно у больных, получающих циклофосфамид. Этиология геморрагического пневмонита неизвестна, обсуждается его мультифакторный генез с развитием тромбоза, геморрагического диатеза, отложением иммунных комплексов и активацией системы комплемента в сосудах легких и альвеолярных перегородок. При подозрении на легочные (альвеолярные) геморрагии необходимо исключить сердечную недостаточность с развитием кардиального отека легких и инфекцию. Кашель, одышка при физической нагрузке, хрипы и гипоксемия могут оказаться проявлениями хронического интерстициального поражения легких, однако в отличие от других системных заболеваний соединительной ткани (в первую очередь системной склеродермии) и ревматоидного артрита данная форма поражения легких при СКВ встречается редко (у 1–2% больных) и, как правило, на фоне длительного существования заболевания [21, 22].

Частота проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значительно варьирует (от 1 до 30%), так как большинство исследователей связывают эти проявления не с СКВ, а с развитием осложнений. Наиболее часто (до 50% больных) встречаются анорексия, тошнота и рвота, как при обострениях, так и на фоне осложнений болезни (например, уремии) и приема лекарств. Ряд симптомов имеет очень важное значение: например, язвенный стоматит относится к диагностическим критериям заболевания и встречается главным образом в активной фазе СКВ, а васкулит кишечника ассоциируется с высокими показателями летальности. Следует помнить, что поражение слизистой оболочки может не сопровождаться жалобами или они минимальны, поэтому тщательный осмотр полости рта для выявления поражения обязателен у всех больных. Иногда язвы полости рта при СКВ трудно отличить от красного плоского лишая или лейкоплакии. Для дифференциальной диагностики необходимо проведение микроскопического исследования, которое позволяет выявить специфические для лишая и лейкоплакии признаки: вакуолизацию кератиноцитов, субэпителиальные пятнистые PAS-позитивные депозиты, PAS-позитивные утолщения сосудов, выраженную периваскулярную инфильтрацию. Поражение слизистой оболочки встречается и на фоне иммуносупрессивной терапии. Так, длительный прием ГК может сопровождаться развитием кальцификации зубных каналов, задержкой прорезывания молочных и постоянных зубов у детей и подростков, острым некротизирующим гингивитом. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) вызывает кровотечение из десен вследствие тромбоцитопении и

ингибции агрегации тромбоцитов. Описана гиперплазия десен на фоне терапии циклоспорином А и нифедипином. Поражение полости рта у 13–20% больных связано со вторичным синдромом Шёгрена. Эзофагиты у больных СКВ в отличие от больных системной склеродермией встречаются крайне редко (менее чем у 3%) и в основном обусловлены либо терапией ГК, либо грибковым поражением (кандидозный эзофагит). Язвенное поражение ЖКТ выявляется у 5–20% больных, при этом риск развития данного осложнения повышается вдвое у получающих комбинацию ГК и НПВП [23].

Поражение печени при СКВ приходится наблюдать нечасто; оно не относится к диагностическим критериям заболевания. Гепатомегалия и повышение уровня печеночных ферментов в большинстве случаев обусловлены либо ожирением, либо лекарственной терапией. В то же время ряд исследователей указывает на высокую частоту гепатомегалии и повышения содержания трансаминаз у больных СКВ при исключении других возможных причин (инфекционные и лекарственные гепатиты) этих нарушений. Отмечалось, что у больных СКВ с поражением печени клиническая картина чаще характеризуется язвами слизистой оболочки, цитопенией и патологией щитовидной железы, тогда как суставная симптоматика более присуща больным без печеночной патологии. Встречаются проявления, ассоциированные с аФЛ: артериальные и венозные окклюзии, синдром Бадда—Киари, нодулярная регенеративная гиперплазия. Возможно развитие холестатического гепатита у больных, принимающих НПВП (напроксен, фенпрофен, сулиндак) [24, 25].

Наиболее тяжелой патологией ЖКТ, связанной с СКВ, является поражение тонкого и толстого кишечника (васкулит с последующей перфорацией). К особенностям клинической картины следует отнести возможность «стертой» симптоматики на фоне терапии ГК, в связи с чем опасные для жизни осложнения нередко диагностируются поздно и, как следствие, сопровождаются высокой летальностью. При кишечном васкулите нередко тошнота, рвота, диарея и даже лихорадка. При развитии необъяснимого ацидоза, гипотензии, увеличении живота и дилатации кишечника на обзорных рентгенограммах брюшной полости следует заподозрить перфорацию кишечника. Считается, что острая патология ЖКТ чаще встречается у больных СКВ с признаками периферического васкулита, высокими титрами ревматоидного фактора, тромбоцитопенией, поражением ЦНС и наличием положительных аФЛ. Однако точка зрения, что при активной СКВ большинство абдоминальных симптомов связано с васкулитом, нередко приводит к диагностическим ошибкам и отсроченным хирургическим вмешательствам по поводу сопутствующих осложнений [26].

Имеются описания сочетания СКВ с достоверными неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона. В большинстве случаев симптомы НЯК предшествуют возникновению признаков СКВ. Такие больные нередко получают сульфасалазин, поэтому возникающие органические проявления расцениваются как симптомы лекарственной волчанки. Следует также помнить, что сульфасалазин-индуцированная волчанка (в отличие от других форм лекарственной волчанки) сопровождается обнаружением антител к двуспиральной ДНК. Отличительные признаки идиопатической и лекарственной СКВ: регресс клинической симптоматики после отмены сульфасалазина (для лекарственной формы), низкий уровень компонентов комплемента, нали-

чие аутоантител — аФЛ, Ro/La (при сочетании идиопатической СКВ и НЯК). Тетрацилин и триметоприн, назначаемые при болезни Крона, также вызывают развитие синдрома лекарственной волчанки и, соответственно, требуют проведения дифференциальной диагностики, поскольку не исключено сочетание СКВ и болезни Крона [27].

Возможно развитие энтеропатии, преимущественно у молодых женщин с СКВ, проявляющейся диареей и типичными признаками гипопроteinемии (периферические отеки). Диагноз энтеропатии верифицируют с помощью исключения других причин гипопроteinемии (нефротического синдрома, например), обнаружения утолщения складок слизистой оболочки желудка и кишечника без признаков перфоративного поражения, а также определения суточного клиренса α_1 -антитрипсина в кале. Описаны случаи мальабсорбции, глютенной энтеропатии, хронической кишечной псевдообструкции, у всех этих больных эффективными оказывались высокие дозы ГК, что указывает на возможную связь между развитием данного осложнения и иммунокомплексными механизмами. Вторичный амилоидоз кишечника при СКВ — редкая ситуация. Асциты отмечаются на фоне активного заболевания (чаще у детей и подростков), нефротического синдрома, констриктивного перикардита, тромбоза Баадда—Киари. Возможен бактериальный перитонит как у находящихся на диализе больных, так и спонтанный, в том числе вызванный условно-патогенными микроорганизмами. Не следует забывать и об амебиозном колите, особенно у пациентов с СКВ, посещающих южные страны [28].

У некоторых больных СКВ встречается острый «идиопатический» панкреатит, не связанный с обструкцией протоков поджелудочной железы или лекарственной терапией. Хронический панкреатит может приводить к развитию сахарного диабета и синдрома мальабсорбции. ГК и азатиоприн (наиболее часто в первые недели приема) вызывают лекарственно-индуцированный панкреатит, однако при «идиопатическом» панкреатите положительная динамика достигается только при назначении высоких доз ГК.

Лекарственное поражение ЖКТ наиболее часто обусловлено приемом ГК и НПВП. На фоне терапии ГК описаны случаи развития панкреатита, гепатоза, язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Терапия аспирин и НПВП осложняется развитием гастрита, язвенного поражения слизистой оболочки и лекарственного гепатита. Гипотензивные средства (метилдопа) вызывают хронический активный гепатит, тиазиды — панкреатит. Циклофосфамид и метотрексат могут приводить к развитию язвенного стоматита, а аминохинолиновые производные — к гиперпигментации слизистой оболочки полости рта [29].

Поражение почек (волчаночный гломерулонефрит — ВГН) является прогностически неблагоприятным проявлением СКВ. Клинически значимый ВГН наблюдается у 40–60% больных, однако истинная частота почечной патологии гораздо выше: недавно проведенные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали наличие гистологических изменений в биоптатах у 90% больных, даже без явных изменений при физикальном осмотре и в анализах мочи. Проведение биопсии почки — «золотой стандарт» верификации генеза почечных поражений и подбора адекватной терапии. Для оценки почечного поражения и функционального состояния почек в рутинной клинической практике используют общепринятые методы диагно-

стики. К сожалению, ни один лабораторный параметр не позволяет дифференцировать фиброзные и воспалительные процессы, требующие принципиально разного лечения, в том числе с применением активных иммуносупрессивных препаратов. Изменения в анализах мочи и нарушение функции почек могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), инфекционные процессы в почках и мочевыводящих путях, лекарственная нефропатия и др.) [30–32].

Так, гематурия может быть связана и с другими причинами, включая менструацию. Для установления генеза изменений необходимо исследование мочи, в качестве скрининга нередко проводится дипстик-анализ, по результатам которого (в первую очередь при выявлении положительных тестов на гематурию и протеинурию) делают вывод о возможном поражении почек. Положительный тест на кровь с наибольшей вероятностью указывает на гематурию. Всегда необходимо быть уверенным, что гематурия связана с гломерулярным поражением, т. е. непосредственно с активностью заболевания. При резко положительном тесте на кровь, но при небольшом количестве эритроцитов в мазке мочевого осадка можно заподозрить гемоглобинурию и миоглобинурию. При высоком разведении (удельный вес мочи <1005) эритроциты лизируются, что напоминает гемоглобинурию. При проведении дифференциальной диагностики нередко опираются на результаты мазка мочевого осадка. Эритроциты могут указывать на поражение гломерул, при этом они называются акантоцитами. При тромбозе почечных сосудов встречается гематурия, не связанная с активным волчаночным нефритом. Лейкоцитурия нередко расценивается как проявление инфекции мочевыводящих путей, что приводит к необоснованному назначению антибактериальных препаратов [33, 34].

Причинами острой почечной недостаточности при СКВ могут оказаться инфекции (включая бактеремию и сепсис), артериальная гипотензия, лекарства (контрастные вещества, антибиотики, НПВП), гемолиз, тромбоз и сердечная недостаточность. Поражение почек по типу тромботической микроангиопатии развивается у больных СКВ вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) [35].

Неврологическая симптоматика — серьезное проявление у больных СКВ. Частота нейропсихиатрических нарушений, по данным разных авторов, в зависимости от выбора диагностических методик и характера изучаемых групп варьирует от 37 до 95%. Поражение ЦНС встречается примерно в 10 раз чаще, чем периферической нервной системы, диффузные поражения — в 4 раза чаще по сравнению с очаговой неврологической симптоматикой. В 2000 г. при изучении спектра нейропсихиатрических проявлений у 572 больных СКВ было обнаружено, что неврологическая симптоматика в первые 5 лет заболевания наблюдалась у 30% больных, при этом преобладали головная боль, тревожность, перепады настроения, когнитивные нарушения, судороги, полинейропатия, психозы и др. При тщательном анализе оказалось, что только примерно 40% всех неврологических проявлений было непосредственно связано с активностью СКВ, в основном это судороги, цереброваскулярная патология, спутанность, мононеврит, психозы и другие варианты диффузного поражения ЦНС, тогда как более «мягкие» симптомы (головная боль, тревожность и перепады настроения) не ассоциировались с признаками активности основного заболевания и были вызваны другими причинами [36].

При развитии неврологической симптоматики у больных СКВ в первую очередь необходимо установить, с чем она связана: с активностью заболевания, его осложнениями или с проводимой терапией и сопутствующей патологией.

Дифференциальную диагностику проводят с некоторыми инфекционными заболеваниями ЦНС, опухолями мозга, нейросифилисом, асептическим менингитом, субдуральными гематомами, рассеянным склерозом, лекарственными нейropsychическими синдромами, милиарным туберкулезом. Частота когнитивных дисфункций у больных СКВ достигает 80%, увеличиваясь с продолжительностью заболевания. При этом в большинстве исследований подчеркивается, что когнитивные нарушения связаны не столько с активностью СКВ, сколько с многочисленными факторами — ишемией сосудов головного мозга, гипер- и гиподисфункцией щитовидной железы, лихорадкой, метаболическими нарушениями (гипер- и гипокальциемия, гипер- и гипонатриемия, уремия, гипоксия, прием ряда лекарственных препаратов: бета-блокаторов, антигистаминных средств, антидепрессантов и антиконвульсантов). Асептический менингит — крайне редкое проявление заболевания, наряду с активным процессом он может быть вызван инфекционной патологией и непереносимостью антибиотиков и некоторых НПВП, что требует уточнения его генеза с помощью дополнительных методов обследования (анализ ликвора, магнитно-резонансная томография — МРТ). Психозы встречаются у примерно 5% больных и наряду с активным процессом могут быть вызваны длительным приемом высоких доз ГК, наркотических препаратов, шизофренией и депрессией [37, 38].

Корректный диагноз генеза неврологических проявлений основывается на тщательном анализе данных клинического, лабораторного и инструментального обследования. Анализ спинномозговой жидкости проводится в первую очередь для исключения инфекционной патологии и субарахноидальных кровоизлияний. Необходимость определения уровня специфических аутоантител и цитокинов в ликворе остается предметом дискуссий. Что касается уровня аутоантител в сыворотке, то наибольшую информацию дает исследование аФЛ и рибосомального белка Р. Инструментальные методы (в первую очередь МРТ) наиболее информативны при диагностике осложнений и сопутствующей патологии, так как патогномоничные признаки ЦНС-люпуса при этом методе обследования отсутствуют [39].

При СКВ имеется множество глазных проявлений. Они могут быть умеренными (поражение переднего отрезка глаза, ощущение инородного тела, фотофобия, снижение зрения, дискоидное поражение кожи век, катаракта) либо серьезными (неврит зрительного нерва, глаукома и др.). Склерит — нечастый симптом, обычно встречающийся в активной фазе болезни, однако при тяжелом и рецидивирующем его течении возможны структурные изменения, истончения склеры и даже разрыв глазного яблока после незначительной травмы. Изменение сосудов сетчатки (васкулит) наблюдается главным образом при активном процессе. По мнению ряда авторов, частое сочетание СКВ и синдрома Шёгрена позволяет расценивать сухость глаз как дополнительный диагностический критерий СКВ. Хорошо известны офтальмологические осложнения, развивающиеся на фоне терапии ГК и аминохинолиновыми препаратами. Прием ГК осложняется возникновением задней субкапсулярной катаракты, глаукомы, герпетиче-

ского кератита и других вторичных инфекционных заболеваний бактериальной и грибковой этиологии. Описана офтальмологическая токсичность аминохинолиновых производных (чаще — далагилы) [29, 40, 41].

Гематологические нарушения входят в число диагностических критериев СКВ, а также являются маркерами тяжести и прогностическими предикторами болезни. Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения встречаются у 7–13 и 16–27% больных соответственно и в большинстве случаев являются тяжелыми проявлениями. Лейкопения (в основном лимфопения) регистрируется в 20–50% случаев при СКВ [42].

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АГА) часто бывает первым симптомом СКВ. У больных с АГА имеются другие лабораторные маркеры гемолиза: сниженный уровень гаптоглобина, повышенное содержание непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы, а также сфероцитоз в мазке периферической крови и ретикулоцитоз. При помощи прямой пробы Кумбса можно дифференцировать иммуноопосредованной гемолиз от других форм аутоиммунной гемолитической анемии. Положительная проба Кумбса в отсутствие других биохимических маркеров не указывает на наличие гемолиза.

Нередко встречается анемия хронического воспаления, как правило, нормохромная, нормоцитарная, с низким количеством ретикулоцитов, низким содержанием железа сыворотки и нормальным или повышенным уровнем ферритина. Анемию хронического воспаления следует отличать от желездефицитной анемии на фоне кровопотери и легочных геморрагий, которая встречается редко. При желездефицитной анемии наблюдаются гипохромия и микроцитоз эритроцитов, низкий уровень железа и ферритина. Развитию анемии у больных СКВ также способствует прием аспирина, НПВП, ГК и оральных антикоагулянтов (кровотечения из ЖКТ), азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетила и циклофосфамида (супрессия костномозгового кроветворения) [43].

Тромбоцитопения развивается главным образом при активном заболевании, сочетание тромбоцитопении и АГА получило название синдрома Эванса. При аутоиммунной тромбоцитопении снижено количество тромбоцитов при нормальном количестве эритроцитов и лейкоцитов, могут встречаться крупные тромбоцитарные формы. При исследовании костного мозга обнаруживают мегакарициты, указывающие на периферическую деструкцию тромбоцитов. К другим возможным причинам тромбоцитопении относят аФЛ, хронический гепатит, ВИЧ-инфекцию, уремию. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения наиболее часто связана с гепаринотерапией [44].

Лейкопения регистрируется у более чем половины больных, в основном за счет лимфопении, однако может встречаться и нейтропения (как правило, в сочетании с АГА и тромбоцитопенией). Изменения белого ростка регистрируются при активном заболевании. Нет убедительных данных о росте частоты инфекционных осложнений у больных с лимфопенией [45].

Патология костного мозга может проявляться отклонениями со стороны одного или нескольких ростков крови. Основной причиной костномозговой супрессии у больных СКВ является влияние лекарств (азатиоприна — особенно у больных с нарушенным полиморфизмом тиопуринметил-

Таблица 2. Проявления АФС, имитирующие СКВ

Локализация	Возможные проявления, ассоциированные с АФС
Нервная система	Транзиторные ишемические атаки, инсульт Острая ишемическая энцефалопатия Центральный венозный тромбоз Эпилепсия, мигрень, хорея, рассеянный склероз, поперечный миелит, внутричерепная гипертензия Синдром Гиена–Барре Потеря слуха, зрения Преходящая амнезия Паркинсонизм, деменция, депрессия, психоз
Кожа	Сетчатое ливедо Язвы кожи, гангрена, некроз Кожные узелки Тромбофлебит Подногтевые геморрагии Синдром Дего, анетодерма, кожные узелки
Сердечно-сосудистая система	Поражение клапанного аппарата сердца Внутрисердечный тромбоз, кардиомиопатия Поражение коронарных артерий Атеросклероз
Почки	Гипертензия Тромбозы почечных артерий и вен
Легкие	Легочная гипертензия, ТЭЛА Микрососудистый легочный тромбоз Легочные капилляриты Альвеолярные геморрагии
Кроветворная система	Тромбоцитопения Гемолитическая анемия
Надпочечники	Недомогание, слабость

трансферазы, циклофосамида — в основном при высоких кумулятивных дозах).

Истинная эритроцитарная аплазия встречается редко, развивается как правило, медленно, другие признаки активности СКВ отсутствуют. При истинной эритроцитарной аплазии анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер, содержание ретикулоцитов низкое. Диагноз основывается на исследовании костного мозга (отсутствие эритроцитарных клеток, сохранение других ростков) и исключении других возможных причин анемии (острая парвовирусная инфекция, дефицит железа и витамина В₁₂, лекарственный анамнез) [29, 46].

В редких случаях при СКВ может развиваться миелофиброз. Больные СКВ имеют 3-кратный риск развития неходжкинской лимфомы, при этом фактором риска является наличие сухого синдрома, а не цитотоксическая терапия [47].

При СКВ встречается гемофагоцитарный синдром, характеризующийся высокой лихорадкой, панцитопенией, гепатоспленомегалией, похуданием, лимфаденопатией, повышением уровня печеночных ферментов, гиперферритинемией и высоким уровнем триглицерида. Возможно развитие ДВС-синдрома и дисфункции ЦНС. Гемофагоцитарный синдром описывается у больных как с активной, так и с неактивной СКВ. В первом случае отмечена тесная взаимосвязь проявлений гемофагоцитарного синдрома с высокими титрами АЯА и гипоккомплементемией, что подразумевает иммунокомплексный патогенетический механизм развития данного проявления. При неактивной СКВ гемофагоцитарный синдром

развивается на фоне сопутствующей инфекции (бактерии, вирусы — наиболее часто вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус) или цитотоксической терапии [48].

Определенных знаний требует трактовка острофазовых показателей у больных СКВ. СОЭ — высокочувствительный, но неспецифичный маркер системного воспаления, имеющий ограниченное значение для диагностики СКВ. Сведения о корреляции СОЭ с активностью волчаночного процесса противоречивы [49].

СРБ — основной острофазовый белок плазмы крови и наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения. При хронических воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит, васкулиты, инфекции) СРБ используется в качестве главного параметра, отражающего активность процесса. У больных СКВ четкой корреляции между уровнем СРБ и активностью заболевания не выявлено. Повышение уровня СРБ может быть вызвано поражением легких (плеврит), почек, сопутствующей инфекцией и терапией ГК. В прошлом определение концентрации СРБ классическим методом использовалось главным образом для дифференциальной диагностики обострения СКВ и присоединения вторичной инфекции у больных с лихорадочным синдромом, так как имелись многочисленные свидетельства высокой специфичности этого показателя при диагностике инфекционных осложнений у больных СКВ, особенно в отсутствие серозита. Кроме того, увеличение концентрации СРБ чаще наблюдается на фоне бактериальной, а не вирусной инфекции. Разработка высокочувствительного метода определения концентрации СРБ

(вчСРБ) позволила стратифицировать больных СКВ по степени кардиоваскулярного риска [50, 51].

АФС — невоспалительная аутоиммунная патология, характеризующаяся сочетанием рецидивирующих тромбозов, патологией беременности и повышенными уровнями аФЛ. При СКВ частота выявления положительных аФЛ составляет от 10 до 65%, вторичный АФС встречается примерно у каждого 3-го больного. Многие клинические и лабораторные признаки АФС могут имитировать как активные, так и неактивные проявления СКВ (табл. 2) [52–54].

СКВ — заболевание преимущественно молодых женщин детородного возраста, поэтому нередко перед ревматологами и врачами общей практики встают вопросы курации беременных. Появление некоторых клинических симптомов и лабораторных нарушений может быть связано не с обострением СКВ, а с самой беременностью. Об обострении СКВ в период беременности свидетельствуют воспалительная сыпь, артрит, лихорадка, лимфоаденопатия, лейкопения и увеличение титра антител к ДНК. Алоpecia, недомогание, выпот в коленном суставе, мышечно-суставная боль чаще связаны с беременностью. Протеинурия может оказаться маркером преэклампсии и признаком обострения волчаночного нефрита [55].

Особое значение при СКВ придается своевременной диагностике сопутствующих инфекционных заболеваний. Инфекционные осложнения развиваются у 30–50% больных в течение заболевания и являются непосредственной причиной смерти каждого 4-го пациента с СКВ. По мнению большинства авторов, факторами риска развития инфекционных осложнений являются само заболевание (активность, длительность, число обострений, люпус-нефрит, хроническая почечная недостаточность, лимфопения), гипоспленения, снижение выработки иммуноглобулинов и компонентов комплемента, нарушение элиминации микроорганизмов, инвазивные диагностические процедуры, лечение (пульс-терапия ГК, цитотоксика). Основная локализация инфекционной патологии — дыхательные пути, мочевыводящая система и мягкие ткани [56, 57].

Преобладающими возбудителями (до 90%) оказываются бактерии, однако возможно инфицирование вирусами,

грибами и протозойными агентами. Наиболее частой вирусной коморбидной инфекцией является *Herpes zoster*, развивающийся, как правило, спустя 5 и более лет после начала СКВ на фоне низкой или умеренной активности заболевания. Факторами риска присоединения герпетической инфекции считают поражение почек, наличие злокачественных новообразований и применение цитотоксиков. Свыше 90% больных СКВ серопозитивны по цитомегаловирусу, антигенемия имеется у 18–44%, однако клинические проявления встречаются редко, но при этом ассоциируются с высокой летальностью. Цитомегаловирусную инфекцию следует заподозрить у больных СКВ с необъяснимой цитопенией, стойкой лихорадкой, явлениями колита, ретинита, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии. Другим частым осложнением является инфицирование вирусом папилломы человека; женщины с СКВ имеют 3-кратное повышение риска развития рака шейки матки, в связи с чем динамический скрининг необходим всем больным СКВ и включен в рекомендации EULAR [58–61]. Встречаемость гепатита В и С не превышает популяционные показатели. Частота инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* у больных СКВ в эндемичных странах достигает 5%, при этом в 25% случаев отмечается латентно протекающая туберкулезная инфекция. Особенности туберкулеза при СКВ — поздняя диагностика, высокая частота внелегочной локализации (лимфатические узлы, костная система, органы брюшной полости).

Курация больных СКВ — непростая задача. Данные литературы и собственный опыт указывают на нередкие затруднения при верификации диагноза, особенно при атипичных вариантах болезни. Огромное значение имеют правильная оценка клинических и лабораторных проявлений у каждого больного, выявление обострения основного заболевания и сопутствующей патологии, оценка влияния проводимой терапии, поиск прогностических маркеров. Грамотный подход к мониторингу больных, знание возможных причин развития и особенностей симптоматики СКВ, широкий кругозор врача — залог своевременной адекватной терапии, увеличения продолжительности и качества жизни больного, минимизации побочных явлений иммуносупрессивной терапии и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по ревматологии. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;429–81.
2. Иванова М.М. Системная красная волчанка. В кн.: Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 2004;253–41.
3. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982;25:1271–7.
4. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997;40:1725.
5. Calvo-Alen J., Bastian H., Straaton K. et al. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at the large tertiary care center. *Arthr Rheum* 1995; 38:1475–84.
6. Bertsias G., Salmon J., Boumpas D. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1603–11.
7. Petri M., Orbai A.-M., Alarcon G. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2012;64(8):2677–86.
8. Rovin B.H., Tang Y., Sun J. et al. Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy. *Kidney Int* 2005;68(2):747–59.
9. Petri M. Musculoskeletal complications of SLE in the Hopkins Lupus Cohort: An update. *Arthr Rheum* 1995;8(3):137–45.
10. Fernandez A., Quintana G., Matteson E.L. et al. Lupus arthropathy: Historical evolution from deforming arthritis to rhus. *Clin Rheumatol* 2004;23:523–6.
11. Garton M.J., Isenberg D.A. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: A review of 30 cases. *Br J Rheum* 1997;36:1067–74.
12. Horowitz D., Marder G., Furie R. Musculoskeletal system: articular disease, bone metabolism. In: R. Lahita Systemic lupus erythematosus. 5th ed. Elsevier, 2011;921–44.
13. Crowson A.N., Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutaneous Pathol* 2001;28:1–23.
14. Werth V., Keller C., Dutz J. Skin. In: R. Lahita. Systemic lupus erythematosus. 5th ed. Elsevier, 2011;747–68.
15. Werth V.P. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity Rev* 2005;4:296–302.
16. Giunta A., Picillo U., Maione S. et al. Spectrum of cardiac involvement in systemic

- lupus erythematosus: Echocardiographic, echo-Doppler observations and immunologic investigations. *Acta Cardiol* 1993;48:183–97.
17. Wang D.Y., Yan P.C., Yu W.L. et al. Comparison of different diagnostic methods for lupus pleuritis and pericarditis: A prospective 3 year study. *J Formos Med Assoc* 2000;99:375–80.
 18. Jain D., Halushka M.K. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2009;62:584–92.
 19. Swigris J.J., Fischer A., Gillis J. et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 2008;133:271–80.
 20. Quadrelli S., Alvarez C., Arce S. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: Analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009;18:1053–60.
 21. Pasoto S.G., Borba E.F., Bonfa E. et al. Lupus pleuritis: a relevant factor for pulmonary tuberculosis. *Lupus* 2010;19:1585–90.
 22. Carette S., Macher A.M., Nussbaum A. et al. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: Ten years of experience at the National Institutes of Health. *Sem Arthr Rheum* 1984;14:52–9.
 23. Sultan S.M., Ioannou Y., Isenberg D.A. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999;38:917–32.
 24. Abraham S., Begum S., Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63:123–9.
 25. Runyon B.A., LaBreque D.R., Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1980;69:187–94.
 26. Makary R., Davis C., Shuja S. Medium- and small-vessel vasculitis with large bowel infarction in systemic lupus erythematosus: A case report. *Am J Gastroenterol* 2009;9:1859–60.
 27. Nguyen H., Niharika K. Intestinal pseudo-obstruction as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus. *South Med J* 2004;97:186–9.
 28. Orellana C., Collado A., Hernandez M.V. et al. When does amyloidosis complicate systemic lupus erythematosus? *Lupus* 1995;4:415–7.
 29. Dvorkina O., Ginzler E.M. Corticosteroid and nonsteroid anti-inflammatory drug use in systemic lupus erythematosus. In: Lahita R. *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed. Elsevier, 2011;1045–60.
 30. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;5:241–50.
 31. Hiramatsu N., Kuroiwa T., Ikeuchi H. et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:702–7.
 32. Bastian H.M., Roseman J.M., McGwin Jr. G. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;1:152–60.
 33. Levey A.S., Bosch J., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Int Med* 1999;130:461–70.
 34. Siedner M.J., Gelber A.C., Rovin B.H. et al. Diagnostic accuracy study of urine dipstick in relation to 24-hour measurement as a screening tool for proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatol* 2008;35:84–90.
 35. Tektonidou M.G. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:131–40.
 36. Hanly J.G., Su L., Farewell V. et al. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2009;36:1449–59.
 37. Hanly J.G. The nervous system and lupus. In: Lahita R. *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed. Elsevier, 2011;727–46.
 38. Campbell Jr. R., Cooper G.S., Gilkeson G.S. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: Mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthr Rheum* 2008;59:458–64.
 39. Bertsias G., Ioannidis J., 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;69:2074–82.
 40. Soo M.P.K., Chow S.K., Tan C.T. et al. The spectrum of ocular involvement in patients with systemic lupus erythematosus without ocular symptoms. *Lupus* 2000;9:511–4.
 41. Peponis V., Kyttaris V.C., Tyradellis C. et al. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical review. *Lupus* 2006;15:3–12.
 42. Hepburn A.L., Narat S., Mason J.C. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010;49:2243–54.
 43. Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas P.D. et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: From pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:144–8.
 44. Kuwana M., Kaburaki J., Okazaki Y. et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:851–4.
 45. Vila L.M., Alarcon G.S., McGwin Jr. et al. Reveille, Systemic lupus erythematosus in a multiethnic U.S. cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthr Rheum* 2006;55:799–806.
 46. Schur P.H. Laboratory evaluation of patients with systemic lupus erythematosus. In: R. Lahita *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed. Elsevier, 2011;629–54.
 47. Kasitanon N., Magder L.S., Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:147–56.
 48. Murakami M., Tsubata T., Shinkura R. et al. Acute lupus hemophagocytic syndrome: report of a case. *Nefrologia* 2010;30(2):247–51.
 49. Насонов Е.Л., Баранов А.А. Иммунодиагностика ревматических заболеваний (методическое пособие). Ярославль, 2001;56 с.
 50. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. 2-е изд. М., 2012;61 с.
 51. Batnes E.V., Narain S., Naranjo A. et al. High sensitivity C-reactive protein on systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus* 2005;14:576–82.
 52. Weber M., Hayem G., Meyer O. et al. The Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthr Rheum* 2001;44:1965–6.
 53. Piette J.-C., Wechsler B., Frances C. et al. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflection about the relevance of ARA criteria. *J Rheum* 1992;20:1835–7.
 54. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;440 с.
 55. Laskin C.A., Spitzer K.A., Clark C.A. Pregnancy and reproductive concerns in systemic lupus erythematosus. In: R. Lahita *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed. Elsevier, 2011;655–72.
 56. Barber C., Gold W.L., Fortin P.R. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheum* 2011;23(4):358–65.
 57. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North America* 1998;24(2):424–56.
 58. Bernatsky S.R., Cooper G.S., Mill C. et al. Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2006;33(1):45–9.
 59. Попкова Т.В., Лисицына Т.А. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги — EULAR). *Совр ревматол* 2011;1:4–12.
 60. Bertsias G., Ioannidis J., 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.
 61. 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;69:1269–74.