

# ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

# LABORATORY DIAGNOSTICS

науково-практичний журнал

Видається з червня 1997 р., щоквартально  
Свідоцтво про державну реєстрацію:  
серія КВ № 2522 від 07.03.1997

1(51).2010

## ЗМІСТ

## CONTENTS

### БІОХІМІЯ. ІМУНОЛОГІЯ

- Шевчук С.В., Горницька О.В.,  
Чернишенко Т.М., Краснобрижа Є.М.,  
Корольова Д.С., Чернишенко В.О., Платонова Т.М.*  
Комплексна діагностика тромбофілії  
за системного червоного вовчка ..... 3
- Колесник К.Е.*  
Алгоритм діагностики латентного  
цукрового діабету 2 типу на санаторно-  
курортному етапі..... 8
- Девина Э.А., Принькова Т.Ю., Таганович А.Д.*  
Влияние сигаретного дыма на компоненты  
оксидантно-антиоксидантной системы  
в альвеолярных макрофагах..... 10

### МЕТОДИ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Рыбалко С.Л., Козак В.В., Орловский А.А.,  
Дядюн С.Т., Жаркова Л.Д., Васильева В.Л.,  
Максименко Е.В., Старосила Д.Б.*  
Индукция комплексом витаминов  
(С+К<sub>3</sub>) специфического аутолизиса клеток,  
инфицированных вирусами ..... 15
- Порва Ю.И., Рыбалко С.Л., Дядюн С.Т.,  
Завелевич М.П., Боровиков В.М., Старосила Д.Б.,  
Алексеенко И.П., Дерябин О.Н.*  
Культивирование вируса гепатита С  
с использованием метода трансфекции..... 20

### BIOCHEMISTRY. IMMUNOLOGY

- Shevchuk S.V., Gornitska O.V.,  
Chernyshenko T.M., Krasnobryzha Ye.M.,  
Korolyova D.S., Chernyshenko V.O., Platonova T.M.*  
The complex diagnostic of thrombophilia  
during systemic lupus erythematosus..... 3
- Kolesnyk K.E.*  
The algorithm of diagnostics of deliquescent  
form of second type diabetes mellitus  
at medical rehabilitation and resort period ..... 8
- Devina E.A., Prinkova T.Yu., Tahanovich A.D.*  
Influence of cigarette smoke extract  
on oxidant/antioxidant system in alveolar  
macrophages..... 10

### METHODS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

- Rybalko S.L., Kozak V.V., Orlovsky A.A.,  
Dyadyun S.T., Zharkova L.D., Vasilyeva V.L.,  
Maksimenok Ye.V., Starosila D.B.*  
Combination of (C+K<sub>3</sub>) vitamins is able  
to induce specific autolysis of cells being  
infected by viruses..... 15
- Porva Yu.I., Rybalko S.L., Dyadyun S.T.,  
Zavelevich M.P., Borovikov V.M., Starosila D.B.,  
Alekseyenko I.P., Deryabin O.N.*  
Cultivating of hepatitis C virus  
in transfected cell cultures..... 20

УДК 612.115

С.В. Шевчук<sup>1</sup>, О.В. Горницька,  
Т.М. Чернишенко, Є.М. Краснобрижа,  
Д.С. Корольова, В.О. Чернишенко,  
Т.М. Платонова

## КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА ТРОМБОФІЛІЇ ЗА СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

<sup>1</sup> НДІ реабілітації інвалідів Вінницького  
національного медичного університету  
імені М.І. Пирогова, м. Вінниця;  
Інститут біохімії імені О.В. Палладіна  
НАН України, м. Київ

Тромбофілічний синдром — сукупність патологічних процесів внутрішньосудинного тромбозу та їх наслідків — є головною причиною смертності хворих від артеріальних та венозних тромбозів. Ці процеси характеризуються системною активацією зсідання крові, що не може бути відрегульована чи компенсована за рахунок природніх антикоагулянтних механізмів. Такі системні зміни гемостазу ведуть не лише до генерування згустків, що перекривають просвіт судин і порушують цілісність судинних стінок, але і призводять до розвитку геморагічних ускладнень, пов'язаних із надмірним споживанням факторів зсідання крові та дисфункцією тромбоцитів [7, 12, 19, 20].

Серед патологій, які супроводжуються значними порушеннями в системі гемостазу, тромбофілічним синдромом та розвитком тромботичних ускладнень, особливої уваги заслуговує системний червоний вовчак (СЧВ) [9, 11, 15].

Виявлення ранніх предикторів (маркерів) тромбофілічного синдрому за СЧВ викликає значні труднощі, оскільки накопичення інгібіторів зсідання крові та антитіл призводить до подовження часу зсідання плазми крові в фосфоліпідзалежних хронометричних тестах. Водночас відбувається активація системи зсідання крові, що призводить до розвитку тромботичних ускладнень [13, 14, 16]. У зв'язку з цим діагностика стану гемостазу за СЧВ повинна базуватися на комплексному аналізі показників, що сприяють з'ясуванню механізмів тромбоутворення за

даної патології і є маркерами активації системи зсідання крові.

Метою даної роботи є розробка алгоритму діагностики для виявлення специфічних порушень стану системи зсідання крові, маркерів тромбофілії і контролю ефективності антитромботичної терапії у хворих на СЧВ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналізували зразки плазми крові хворих (n=194) на СЧВ, віком від 15 до 76 років. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR (1997) і формулювали згідно класифікації, рекомендованої Асоціацією ревматологів України (2002). Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI [10].

Кров для дослідження брали при надходженні хворих на лікування шляхом пункції ліктьової вени і негайно змішували з 3,8% розчином лимоннокислого натрію в пропорції 9:1. Контрольна група (здорові донори) складала 37 чол. Для одержання плазми кров центрифугували 15 хв при 1400g [1, 4].

Тести протромбіновий час (ПЧ) виконували згідно з [1, 4].

Тест активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) виконували з використанням АЧТЧ-реагенту фірми "Ренам" (в роботі не використовували АЧТЧ-реагент, чутливий до вовчакового антикоагулянту) згідно з [1, 4].

Визначення вмісту фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) виконували згідно з [2].

Активність протеїну С (ПС) визначали за допомогою активатора ПС, отриманого з отрути щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*) із застосуванням хромогенного субстрату S236 [2, 3].

Рівень антитромбіну III (АТ III) визначали відповідно до методичних рекомендацій KABI Diagnostica із застосуванням хромогенного субстрату S2238 для тромбіну.

Використання хромогенних субстратів в тестах з визначення активності ПС та АТ III дає можливість отримати об'єктивні дані, оскільки накопичення антифосфоліпідних антитіл в плазмі крові хворих на СЧВ може стати причиною подовження часу зсідання плазми крові і, як

наслідок, отримання завищених результатів при виконанні хронометричних тестів.

Для характеристики стану системи фібринолізу визначали активність тканинного активатора плазміногену (ТАП) та активність і вміст інгібітора тканинного активатора плазміногену першого типу (ПАІ-1) [8].

Процес агрегації тромбоцитів вивчали згідно з [1].

Для визначення загального рівню протромбіну та виявлення його функціонально неактивних форм (ФНФП) використовували фермент отрути ефі багатолускової (*Echis multiscquamatis*) — екамулін, який є нефізіологічним активатором протромбіну. Активність тромбіну, утвореного під дією активатора, реєстрували за розщепленням хромогенного субстрату  $S_{2238}$  або за часом зсідання плазми крові у коагуляційному тесті [2, 5]. Використання хромогенного субстрату дозволяє уникнути впливу на результати тесту гепаринів та інгібіторів полімеризації фібрину [6].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Система гемостазу відіграє важливу роль в життєдіяльності організму і розлади в її функціонуванні нерідко бувають причиною фатальних ускладнень та смерті населення. Прикладом таких порушень є тромбофілічний стан, який характеризується спонтанним тромбоутворенням та тромбоемболіями.

Порушення системи гемостазу за СЧВ є досить неоднозначним через присутність антикоагулянтів вовчакового типу (люпус антикоагулянтів), які чинять інгібіторний ефект на компоненти судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок системи гемостазу [16, 17, 21].

Механізми розвитку тромбофілії за СЧВ остаточно не з'ясовано. У зв'язку з цим своєчасне виявлення активації системи зсідання крові та накопичення маркерів тромбофілії у хворих на СЧВ має незаперечну наукову та практичну цінність.

Для оцінки стану системи гемостазу за тромбофілічного стану нами розроблено комплекс діагностичних тестів, який може використовуватися для виявлення маркерів активації системи зсідання крові, порушень системи фібринолізу та активації тромбоцитарної ланки системи гемостазу, а також для ефективного контролю антитромботичної терапії.

Стан тромбоцитарної ланки системи гемостазу визначали, досліджуючи процес агрегації тромбоцитів. Показано, що у 53% хворих має місце посилення АДФ-, адреналін- та колагеніндукованої агрегації тромбоцитів. Найпоширенішими випадками гіперагрегації тромбоцитів серед хворих на СЧВ є АДФ-індукована гіперагрегація тромбоцитів (у 41,6%).

Потенціал фібринолітичної системи характеризували визначаючи активність ТАП та вміст ПАІ-1. Показано зниження активності ТАП ( $0,8 \pm 0,4$  IU/мл при нормі  $2,07 \pm 0,2$  IU/мл) і підвищення вмісту у 2–3 рази, що свідчить про зниження потенціалу фібринолітичної системи.

Для характеристики стану системи зсідання крові хворих на СЧВ визначали час зсідання плазми крові в тестах ПЧ та АЧТЧ, які є найбільш поширеними скринінговими тестами, що характеризують зовнішній та внутрішній шляхи системи зсідання крові відповідно. Крім того, було використано ряд методів для виявлення маркерів тромбінемії: визначення вмісту фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та активності інгібіторів зсідання крові — ПС і АТ III.

Вміст фібриногену в плазмі крові хворих на СЧВ визначали спектрофотометрично з використанням тромбіноподібного ферменту анцистрону-Н, виділеного з отрути щитомордника звичайного. Анцистрон-Н, на відміну від тромбіну, дозволяє коректно визначати вміст фібриногену в плазмі крові при гепаринотерапії, а також при накопиченні інгібіторів зсідання крові [11]. Представлені на рис. 1 дані свідчать про значні коливання рівню фібриногену в плазмі крові хворих на СЧВ (від 1,2 до 6,5 г/л).

Аналіз результатів скринінгових тестів АЧТЧ та ПЧ показав значне порушення балансу між

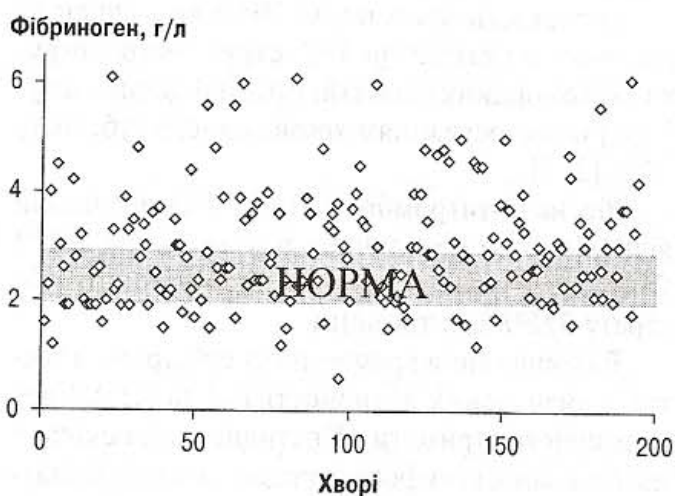


Рис. 1. Вміст фібриногену в плазмі крові хворих на СЧВ

прокоагулянтною та антикоагулянтною ланками системи зсідання крові у хворих на СЧВ: тільки у 22,6% хворих час зсідання плазми крові у тесті АЧТЧ та у 36% — у тесті ПЧ відповідав часу зсідання плазми крові донорів.

Подовження часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ у 41,4% пацієнтів може бути пов'язано з накопиченням інгібіторів зсідання крові та антифосфоліпідних антитіл, що характерно для хворих на СЧВ.

На початковому етапі діагностики скорочення часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ виявлено у 36% хворих, в тесті ПЧ — у 23,1%, що може бути ознакою активації системи зсідання крові. Про активацію системи зсідання крові у певної групи хворих на СЧВ свідчить поява РФМК в плазмі крові 66,7% хворих та зниження активності ПС у 50,9% хворих (до 50–70%). Водночас показано незначну зміну активності АТ III.

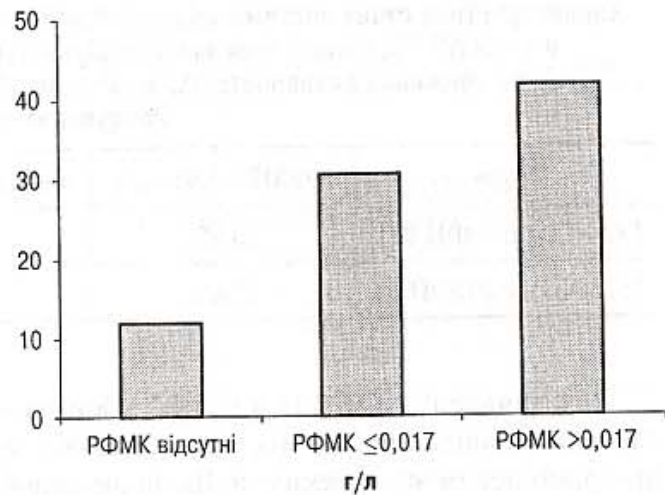
Проведений нами аналіз отриманих даних дозволив умовно розділити хворих в залежності від вмісту РФМК. У плазмі крові хворих першої групи не виявлено РФМК, у хворих другої групи спостерігали незначне накопичення РФМК (до 0,017 г/л), для третьої групи характерне значне накопичення РФМК (0,035 г/л та вище) (рис. 2). Накопичення РФМК в плазмі крові хворих на СЧВ супроводжується підвищенням частоти скорочення часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ та значним зниженням активності ПС.

Аналіз представлених даних дозволяє зробити висновок, що підвищений вміст фібриногену, скорочений час зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ з одночасним накопиченням РФМК та зниженням активності ПС слід розглядати як прогностичні показники розвитку тромботичних ускладнень за СЧВ.

Для виявлення дисбалансу між про- та антикоагулянтною ланками системи зсідання крові необхідно проводити комплексний поглиблений аналіз стану системи зсідання крові, а також розробку додаткових тестів для виявлення маркерів активації системи зсідання крові.

Оскільки за тромбофілічного стану в кровотоці з'являється тромбін, який розщеплює протромбін з утворенням функціонально неактивної форми протромбіну (претромбіну 1), нами було апробовано додатковий діагностичний тест на основі екамуліну — фермента-активатора протромбіну з отрути ефі багатолускової. На відміну від тромбoplastину, який активує лише функ-

Хворі з АЧТЧ <43 с, %



Активність протеїну С, %

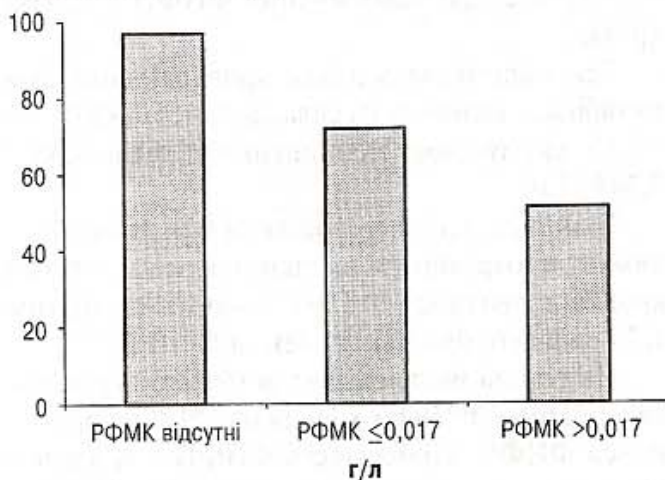


Рис. 2. Частота скорочення часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ (А) та активність протеїну С (Б) в залежності від накопичення РФМК в плазмі крові хворих на СЧВ

ціонально активний протромбін, екамулін здатен активувати як протромбін, так і його ФНФП. Порівнюючи результати протромбінового та екамулінового тестів, можна виявити накопичення ФНФП [5, 6, 18].

Результати протромбінового та екамулінового тестів представляли у вигляді протромбінового відношення (ПВ) та екамулінового відношення (ЕВ):

$$\text{ПВ} = (A_d/A_k)^{\text{МІЧ}}; \quad (1),$$

$$\text{ЕВ} = A_d/A_k, \quad (2),$$

де  $A_d$  — амідолітична активність досліджуваної плазми крові (або час зсідання плазми крові) в тесті під дією тромбoplastину (1) та екамуліну (2);  $A_k$  — амідолітична активність контрольної плазми крові донорів (або час зсідання контрольної плазми крові) в тесті під дією тромбoplastину (1) та екамуліну (2), МІЧ — Міжнародний Індекс Чутливості препарату тромбoplastину.

Характеристика стану системи зсідання крові за СЧВ: частота скорочення часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ, підвищення вмісту фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів та зниження активності ПС в залежності від наявності або відсутності функціонально неактивних форм протромбіну

Групи	РФМК >0,017 г/л	Фібриноген >3,5 г/л	АЧТЧ <43 с	ПС <70%
I (n=125) без ФНФП	20,8%	22,4%	28%	31,0%
II (n=69) з ФНФП	69,6%	44,9%	50%	43,8%

Для виявлення ФНФП в плазмі крові визначали співвідношення між екамуліновим та протромбіновим відношеннями. Якщо отримане числове значення дорівнює 1,2 або вище, — це свідчить про накопичення ФНФП в плазмі крові.

Так, наприклад, у плазмі крові пацієнта протромбінове відношення складає  $(0,265/0,467)^{1,06} = 0,55$ ; екамулінове відношення складає  $0,350/0,348 = 1,0$ .

Відповідно, співвідношення між екамуліновим та протромбіновим відношенням плазми крові становитиме  $1/0,55 = 1,8$ , що значно більше 1,2 і свідчить про накопичення ФНФП.

На основі вищевказаного підходу нами виявлено, що у 36% всіх хворих на СЧВ накопичуються ФНФП. Присутність ФНФП пов'язана з підвищеною активацією системи зсідання крові та зниженням рівню фізіологічного інгібітору зсідання крові ПС. З метою з'ясування придатності використання екамулінового тесту для прогнозування тромботичних ускладнень, в подальшому дослідженні нами було проаналізовано дві групи хворих на СЧВ. Розподіл на групи провели в залежності від вмісту ФНФП в плазмі крові: у пацієнтів першої групи в плазмі крові ФНФП були відсутні, у другій — присутні (табл.).

Скорочення часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ спостерігалось у пацієнтів обох груп,

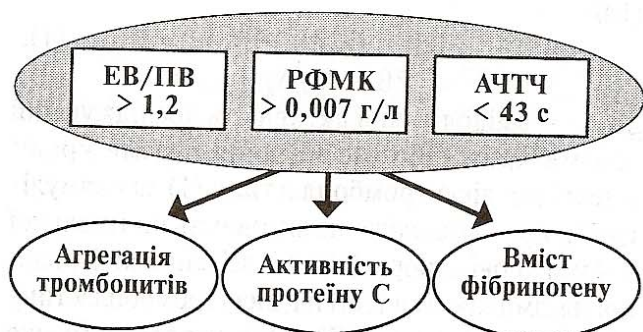


Рис. 3 Алгоритм діагностики тромбофілії за СЧВ

однак, для пацієнтів другої групи (з ФНФП) в більшій мірі характерні ознаки тромбофілії: зниження активності ПС, збільшення вмісту фібриногену та накопичення РФМК (у середньому 0,047 г/л).

Таким чином, скорочення часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ та поява в кровотоці РФМК і ФНФП є інформативними маркерами активації системи зсідання крові за СЧВ (рис. 3). Визначення вмісту ФНФП дозволяє підтвердити наявність активації системи зсідання крові, а порівняння рівня ФНФП та РФМК дає можливість визначити ступінь порушення балансу між системою зсідання крові та системою фібринолізу. Отримана інформація важлива для призначення та ефективного контролю антитромботичної терапії.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлення ФНФП в плазмі крові пацієнтів може розглядатися як маркер активації системи зсідання крові, що важливо для адекватного діагностування тромбофілічного стану та завчасного застосування відповідних методів лікування.

2. Скорочення часу зсідання в тесті АЧТЧ, наявність РФМК та зниження активності ПС свідчать про розвиток тромбофілічного синдрому у хворих на СЧВ.

3. Представлений алгоритм діагностики для характеристики стану системи зсідання крові та виявлення тромбофілії у хворих на СЧВ є інформативним і може використовуватися для ефективного контролю антитромботичної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза. Изд. 2-е дополненное.* — М.: Ньюдиамед, 2001. — 280 с.
2. Волков Г.Л., Платонова Т.Н., Савчук А.Н. *Современные представления о системе гемостаза.* — К.: Наукова думка, 2005. — 296 с.

3. Горницкая О.В., Платонова Т.Н. Выделение и свойства активатора протеина С из яда Щитомордника обыкновенного (*Agkistrodon halys halys*) // Биомедицинская химия. — 2003. — Т. 49, N 5. — С. 470–478.
4. Исследование системы крови в клинической практике // Под ред. Г.И. Козинца и В.А. Макарова. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.
5. Королева Д.С., Виноградова Р.П., Чернышенко Т.М., Платонова Т.М., Волков Г.Л. Використання екамуліну — активатору протромбіну із отрути ефи багатолускової в клінічній лабораторній діагностиці // Лаб. діагностика. — 2006. — N 3. — С. 18–22.
6. Королева Д.С., Чернышенко В.О., Платонова Т.М. Вплив гепарину на показники тестів протромбінового та екамулінового часу // Лаб. діагностика. — 2006. — N 4. — С. 22–26.
7. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и др. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. — М.: Ярославль, 1995. — 162 с.
8. Платонова Т.Н., Савчук А.Н., Ровинская И.Н. Определение уровня тканевого активатора плазминогена и растворимого фибрина в плазмах больных при различных патологиях // Лаб. диагностика. — 2000. — N 2. — С. 15–17.
9. Afeltra A, Vadacca M, Conti L et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 53, N 3. — P. 452–459.
10. Bombardier C., Gladman D.D., Urowith M.B. et al. Derivation of the SLEDAI // Arthritis Rheum. — 1992. — Vol. 35. — P. 630–640.
11. Brouwer J.L., Bijl M., Veeger N.J. et al. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus // Blood. — 2004. — Vol. 104, N 1. — P. 143–148.
12. Cushman M., Folsom A.R., Wang L., et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis // Blood. — 2003. — Vol. 101, N 4. — P. 1243–1248.
13. Doria A., Ghirardello A., Boscaro M. et al. Fibrinolysis and coagulation abnormalities in systemic lupus erythematosus. Relationship with Raynaud's phenomenon, disease activity, inflammatory indices, anticardiolipin antibodies and corticosteroid therapy // Rheumatol. Int. — 1995. — Vol. 14, N 5. — P. 207–211.
14. Flemming K.D., Brown R.D. Secondary prevention strategies in ischemic stroke: identification and optimal management of modifiable risk factors // Mayo Clin. Proc. — 2004. — Vol. 79, N 10. — P. 1330–1340.
15. Hanly J.G. Antiphospholipid Syndrome: An overview // Canadian Medical Association or its licensors. — 2003. — Vol. 168. — P. 1675–1682.
16. Inoh M., Tokuda M., Kiuchi H. Et al. Evaluating systemic lupus erythematosus disease activity using molecular markers of hemostasis // Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 39, N 2. — P. 287–291.
17. Kiraz S., Ertenli I., Benekli M. et al. Clinical significance of hemostatic markers and thrombomodulin in systemic lupus erythematosus: evidence for a prothrombotic state // Lupus. — 1999. — Vol. 8, N 9. — P. 737–741.
18. Marsh N. Williams V. Practical application of snake venom toxins in haemostasis // Toxicon. — 2005. — Vol. 45. — P. 1171–1181.
19. Martinez F., Forner M.J., Ruano M. et al. Factors related to the risk of thrombosis in patients with lupus and antiphospholipid antibodies // Med. Clin. (Barc). — 2006. — Vol. 127, N 11. — P. 405–408.
20. Rand J.H. Molecular Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome // Circulation Research. — 2002. — Vol. 90. — P. 29–37.
21. Solymoss S. Risk factors for thromboembolism: pathophysiology and detection // CMAJ. — 2003. — Vol. 163, N 8. — P. 991–994.

### КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОФИЛИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

С.В. Шевчук, О.В. Горницкая,  
Т.М. Чернышенко, Е.Н. Краснобрижая, Д.С. Королева,  
В.А. Чернышенко, Т.Н. Платонова

Разработанный комплекс тестов, направленных на выявление нарушений баланса между прокоагулянтным и антикоагулянтным звеньями системы гемостаза и выявления маркеров тромбинемии при системной красной волчанке (СКВ) включает: определение времени свертывания плазмы крови в тесте АЧТВ, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), функционально неактивных форм протромбина (ФНФП), фибриногена и активности протеина С. Показано, что для больных с высоким уровнем активности СКВ характерны гиперфибриногенемия, сокращение времени свертывания в тесте АЧТВ, наличие РФМК, ФНФП и дефицит протеина С. Определение перечисленных параметров в клинической лабораторной диагностике позволит оценить риск развития тромботических осложнений при СКВ, своевременно назначать необходимую терапию и контролировать эффективность лечения

### THE COMPLEX DIAGNOSTIC OF THROMBOPHILIA DURING SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S.V. Shevchuk, O.V. Gornitskaya,  
T.M. Chernyshenko, Ye.N. Krasnobryzhaya, D.S. Korolova,  
V.A. Chernyshenko, T.N. Platonova

We composed a complex of tests to detect imbalance in haemostasis system during systemic lupus erythematosus. The complex accounts for APTT test, soluble fibrin complexes (SF), functionally inactive prothrombin forms (FIPF), fibrinogen level, and protein C activity. Hyperfibrinogenemia, reduction of clotting time in APTT test, presence of SF and FIPF, protein C deficiency were typical for patients with progressed systemic lupus erythematosus. Determination of these parameters in clinic practice would allow to evaluate the risk of thrombosis, prescribe the adequate therapy control of the efficiency of treatment during systemic lupus erythematosus.