

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

На правах рукописи

АСЕЕВА Елена Александровна

**ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ТЕЧЕНИЯ,
ИСХОДОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ,
У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

3.1.27 – ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
ЛИЛА Александр Михайлович,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Взаимосвязь возраста, пола и этнической принадлежности с клиническими проявлениями, течением и исходом системной красной волчанки (СКВ)	14
1.1.1. Гендерный диморфизм при СКВ	14
1.1.2. Этническая гетерогенность СКВ.....	16
1.1.3. Влияние возраста на течение и исходы СКВ.....	25
1.1.4. Влияние социально-экономических факторов на течение и прогноз СКВ.....	27
1.2. Клинико-иммунологическая гетерогенность СКВ с формированием фенотипов болезни.....	28
1.2.1. Волчаночный нефрит.....	28
1.2.2. Особенности СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом (АФС)	33
1.2.3. Клинико-лабораторные особенности СКВ с синдромом Шегрена	36
1.3. Вклад российских ученых в изучении гетерогенности СКВ.....	38
1.4. Исследования качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ) у пациентов с СКВ	41
1.4.1. Влияние пола и возраста на КЖСЗ пациентов с СКВ.....	46
1.4.2. Зависимость КЖСЗ от этнической принадлежности пациентов и социально-экономических факторов	46
1.4.3. Взаимосвязь качества жизни, связанного со здоровьем с активностью СКВ и необратимыми повреждениями органов.....	48
1.4.4. Влияние усталости на КЖСЗ пациентов с СКВ	48
1.4.5. Взаимосвязь расстройств тревожно-депрессивного спектра и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ	49
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1. Общая характеристика больных с СКВ, включенных в исследование	52
2.2. Методы исследования.....	56
2.2.1. Клиническое обследование пациентов с СКВ.....	57
2.2.2. Лабораторное обследование пациентов с СКВ.....	58
2.2.3. Инструментальные методы обследования пациентов с СКВ.....	61
2.2.4. Морфологическая диагностика поражения почек при СКВ.....	61
2.2.5. Инструменты для проведения исследования качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ.....	63
2.2.6. Методы статистической обработки данных	66
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В ТРЕХ СТРАНАХ: РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, КИРГИЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ И РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН.....	68
3.1. Регионы проживания и национальный состав включенных в исследование пациентов	68
3.2. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование	72
3.3. Социально-демографические особенности пациентов с СКВ в РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан.....	78

3.4. Клинические, лабораторные и иммунологические проявления СКВ у пациентов трех стран (индекс SLEDAI 2 К).....	80
3.5. Необратимые повреждения органов у обследованных групп пациентов трех стран.....	82
3.6. Терапия, применяемая в реальной клинической практике у больных СКВ	85
3.7. Летальные исходы из анализа данных трех когорт пациентов	87
Глава 4. ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ (ФЕНОТИПЫ) СКВ ПО ДАННЫМ ИЗУЧЕНИЯ 400 ПАЦИЕНТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	91
4.1. Кластерный анализ клинических, лабораторных признаков СКВ и применяемых лекарственных средств у 400 больных Российской когорты.....	93
4.2. Многофакторный анализ клинических и лабораторных признаков СКВ 400 больных Российской когорты	95
4.3. Фенотипические особенности СКВ с волчаночным нефритом (ВН) и с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ	99
4.3.1. Сравнительная характеристика пациентов с волчаночным нефритом и без поражения почек.....	99
4.3.2. Клинико-морфологические особенности ВН у пациентов с СКВ из Российской Федерации	107
4.4. Фенотипические особенности СКВ в сочетании с АФС.....	121
4.5. Фенотипические особенности СКВ в сочетании с синдромом Шегрена.....	131
4.6. Фенотипические особенности СКВ с дебютом до 18 лет	140
Глава 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, СВЯЗАННОЕ СО ЗДОРОВЬЕМ У ПАЦИЕНТОВ С СКВ	149
5.1 Исследование КЖСЗ у пациентов с СКВ при помощи общего опросника SF-36v.1 и специфического опросника LupusQoL.....	149
5.1.1. Сравнительное исследование КЖСЗ у пациентов Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан по данным опросника LupusQoL	150
5.1.2. Сравнение КЖСЗ пациентов с СКВ РФ, Киргизской республики и Республики Казахстан с данными других когорт по шкалам опросника LupusQoL	154
5.1.3. Показатели КЖСЗ по шкалам опросника LupusQoL в зависимости от клинико-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ	158
5.1.4. Сопоставление данных КЖСЗ у пациентов с СКВ российской когорты с популяционными нормами с использованием общего опросника SF-36v.1	160
5.2 Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) на КЖСЗ пациентов с СКВ РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан	165
5.3. Влияние усталости на КЖСЗ пациентов с СКВ РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан	169
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ	175
6.1. Дизайн и методы исследования	175
6.2. Сравнительная характеристика российской и азиатских когорт пациентов с СКВ	177
6.3. Клинико-иммунологические варианты (фенотипы) СКВ.....	181
6.4. Клинико-иммунологический вариант СКВ с АФС	182

6.5. Обоснование гипотезы формирования клиничко-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ. Результаты кластерного и многофакторного анализов данных	183
6.6. СКВ с преимущественным поражением почек	187
6.7. Клиничко-иммунологический вариант сочетания СКВ с синдромом Шегрена	189
6.8. Клиничко-иммунологические особенности СКВ с дебютом до 18 лет.....	191
6.9. Исследование КЖСЗ у пациентов с СКВ	193
6.10. Различия в КЖСЗ у пациентов с СКВ между странами (по данным опросника Lupus QoI).....	195
6.11. Сопоставление данных КЖСЗ у пациентов с СКВ российской когорты с популяционными нормами с использованием общего опросника SF-36.....	197
6.12. Влияние усталости на КЖСЗ пациентов с СКВ.....	199
6.13. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на КЖСЗ пациентов с СКВ	200
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	202
ВЫВОДЫ.....	202
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	205
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	207
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	210
Приложение А (справочное). Классификационные критерии СКВ SLICC, 2012 г.	238
Приложение Б (справочное) Информирование согласие	240
Приложение В (справочное). Индекс активности СКВ по шкале SLEDAI 2К	241
Приложение Г (справочное) Индекс повреждения при СКВ SLICC/ACR .	242
Приложение Д (справочное). Анкета пациента с СКВ.....	243
Приложение Е (обязательное). Сертификат.....	244
Приложение Ж (справочное). Специфический опросник LupusQoI для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ.....	245
Приложение И (справочное). Общий опросник SF-36v.1 для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ.....	249
Приложение К (справочное). Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	252
Приложение Л (справочное). Шкала утомляемости FACIT-(FACIT-Fatigue Scale) (версия 4).....	253

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Системная красная волчанка (СКВ) относится к группе системных аутоиммунных ревматических заболеваний, в основе патогенеза которой лежит гиперпродукция органонеспецифических аутоантител активированными лимфоцитами [13, 33].

Непредсказуемое течение и внезапные обострения, сложный мониторинг и практически всегда персонафицированный выбор терапии являются основными характерными чертами СКВ [161, 162, 185, 328, 330, 425, 426].

За последние 50 лет, благодаря прогрессу в области клинической медицины и фармакологии, ранней диагностике СКВ, широкому применению иммунодепрессантов, оптимальных доз глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов значительно улучшилась выживаемость больных СКВ. Вместе с тем при развитии волчаночного нефрита (ВН), поражении центральной нервной системы (ЦНС), 10-летняя выживаемость не превышает 92%, а 20-летняя – 70% [33, 151, 155, 223, 354, 409].

В этой связи все большее внимание уделяется вопросам гетерогенности СКВ, которая включает в себя не только само наличие различных клинко-иммунологических фенотипов заболевания, но и их изменчивость в пределах рас, этнических групп, различных социально-экономических условий жизни пациентов. Клиническая гетерогенность СКВ обусловлена развитием аутовоспалительных процессов практически во всех органах и тканях организма: кожи, почек, суставов, костном мозге, различных отделах нервной системы [13, 33, 161, 162].

Существенное значение для персонафицированной терапии и мониторинга пациентов с СКВ имеет выделение клинко-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания. В данном случае клинко-иммунологический вариант (фенотип) определяется как совокупность характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, ответа на ту или иную терапию и прогноза. Особенность доми-

нирования в клинической картине поражения почек, нервной системы, изолированное течение СКВ с поражением только кожи и суставов, сочетание СКВ с синдромом Шегрена и с антифосфолипидным синдромом (АФС), а также дебют СКВ в детском возрасте имеют существенные отличия по течению, клиническим проявлениям, терапии и прогнозу [12, 14, 15, 35, 43, 44, 51, 52, 360, 372, 404].

Расовая и этническая гетерогенность СКВ заключается в различном течении заболевания у белых, испанцев, азиатов и афроамериканцев. Так, у афроамериканцев и азиатов заболевание протекает более драматично с высокой активностью, с развитием быстро прогрессирующего ВН и поражения ЦНС, нередким развитием терминальной почечной недостаточности, с быстрым нарастанием необратимых повреждений органов и высоким индексом повреждения SLICC (ИП SLICC), а течение и нередко исход заболевания определяют социально-экономические аспекты, уровень образования, приверженность к лечению и даже этническая дискриминация [80, 124, 129, 153, 169, 170, 171, 181, 216, 270, 293, 445, 454].

Поскольку на сегодняшний день качество жизни, связанное со здоровьем, является одной из важных составляющих цели лечения любого пациента, в том числе и пациента с СКВ, то изучение этого показателя у разных этнических групп приобретает все большее значение, а исключение факторов, его ухудшающих (в том числе усталости/утомляемости и развития тревожно-депрессивных состояний), – одной из главных задач [27, 36, 81, 85, 116, 218, 224, 236, 237, 285, 398, 430].

Таким образом, настоящее исследование, посвященное изучению гетерогенности СКВ, представляется актуальным как с научной, так и с практической точки зрения и имеет большое медико-социальное значение.

Цель исследования – на основании результатов одномоментного многоцентрового международного исследования изучить гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов, программ терапии и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан.

Задачи

1. Представить сравнительный анализ гетерогенности клинических проявлений и клинических исходов СКВ у пациентов из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан.

2. Изучить структуру и частоту необратимых повреждений органов у больных СКВ.

3. Сравнить программы терапии СКВ, применяемые в реальной клинической практике в Российской Федерации, Киргизской Республики и Республике Казахстан.

4. Выделить и охарактеризовать клинико-иммунологические варианты (фенотипы) СКВ у пациентов Российской Федерации.

5. Проанализировать качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с СКВ из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан, с помощью русскоязычной версии опросника LupusQoL; у пациентов с СКВ из Российской Федерации оценить особенности качества жизни, связанного со здоровьем, с помощью опросника SF36 в различных возрастных группах.

6. Оценить влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра и усталости/утомляемости на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с СКВ.

7. Разработать основные принципы персонифицированного подхода по ведению пациентов с СКВ.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на значительном клиническом материале охарактеризована гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ европеоидной расы, проживающих на территории Российской Федерации, и пациентов с СКВ монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан.

Впервые установлены клинические особенности СКВ у пациентов монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан, к которым относится острый вариант дебюта заболевания (по В. А. Насоновой), высокая активность, поражение нервной системы, развитие васкулита, миозита, алопеции, поражение кожи и слизистых оболочек и гематологические нарушения.

Впервые в сравнительном исследовании пациентов с СКВ трех стран выявлена высокая частота развития необратимых повреждений органов, преимущественно в Российской Федерации и Республике Казахстан, с различиями по их структуре внутри каждой из стран и определены обуславливающие их факторы.

Изучены различия в программах терапии пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан, а также установлено их влияние на развитие необратимых повреждений органов.

У пациентов с СКВ из Российской Федерации впервые выделены пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита, СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с АФС; СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; СКВ с дебютом до 18 лет.

Установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с СКВ ассоциировано со старшим возрастом (после 37 лет), с поздней диагностикой заболевания (от 36 месяцев), высокой активностью по индексу SLEDAI 2К, необратимыми повреждениями органов, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования.

По результатам проведенного скринингового обследования с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) впервые выявлена высокая частота развития расстройств тревожно-депрессивного спектра (у 58% из 1060 обследованных пациентов с СКВ) и установлена их связь с активностью заболевания и низким качеством жизни, связанного со здоровьем.

С помощью опросника FACIT-fatigue на значительном клиническом материале (1061 человек) определена высокая частота (до 79%) развития усталости/утомляемости у пациентов с СКВ и установлена связь данных симптомов с активностью заболевания, низким качеством жизни, связанным со здоровьем и расстройствами тревожно-депрессивного спектра.

Практическая значимость

1. Установленная гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, пациентов с СКВ европеоидной и мон-

голоидной рас, проживающих на территории России, Киргизии и Казахстана, позволяет оптимизировать подход к ранней диагностике заболевания, персонафицированному мониторингу и терапии пациентов с СКВ различных этнических групп.

2. Проведение мониторинга пациентов с СКВ по стандартам, включающим оценку активности, необратимых повреждений органов и качества жизни, связанного со здоровьем, обеспечит персонафицированный подход к лечению.

3. С целью предотвращения развития необратимых повреждений органов рекомендуется осуществлять выбор дозы глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов строго в соответствии с активностью заболевания; при достижении низкой активности или ремиссии необходимо стремиться к снижению дозы или отмене глюкокортикоидов.

4. При выборе терапии в реальной клинической практике необходимо учитывать клинко-иммунологический вариант (фенотип) СКВ, что поможет предотвратить обострение заболевания и улучшить отдаленный прогноз.

5. С целью улучшения прогноза СКВ необходимо своевременно выявлять и устранять факторы, обуславливающие низкое качество жизни, связанное со здоровьем.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведенное исследование свидетельствует об этнической гетерогенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан.

2. Системная красная волчанка у пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан, по сравнению с пациентами из Российской Федерации, характеризуется острым дебютом, более высокой активностью заболевания с преимущественным поражением жизненно-важных органов (нервной системы и почек), развитием васкулита, миозита, алопеции, поражением кожи и слизистых оболочек и гематологическими нарушениями.

3. У пациентов с СКВ в Российской Федерации и Республике Казахстан наблюдается высокая частота развития необратимых повреждений органов (от 56%

до 90%), которые различаются по структуре и зависят от этнической принадлежности пациентов, возраста, длительности заболевания, числа обострений СКВ, а также применения высоких доз глюкокортикоидов в дебюте заболевания ($p < 0,05$).

4. Основным средством лечения СКВ настоящее время остаются глюкокортикоиды; в Российской Федерации применяемые дозы глюкокортикоидов и циклофосфида были достоверно выше по сравнению с Киргизской республикой и Республикой Казахстан, гидроксихлорохин назначался практически в три раза чаще ($p < 0,0001$), а ГИБП применялись у 46% обследованных пациентов (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения).

5. У пациентов из Российской Федерации на основании проведенного кластерного анализа были выделены пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита, СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с АФС; СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; СКВ с дебютом в детском возрасте, различающиеся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, вариантам дебюта, течения заболевания и ответа на терапию.

6. Установлено, что качество жизни, связанное со здоровьем, было снижено у всех пациентов с СКВ. Низкое качество жизни, связанное со здоровьем, ассоциировано со старшим возрастом пациентов, с поздней диагностикой СКВ, с высокой активностью заболевания, с необратимыми повреждениями органов, с потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования.

7. У значимого числа пациентов с СКВ, в большей степени у монголоидной расы, выявляются усталость и тревожно-депрессивные расстройства (в 79% и в 56% соответственно), ассоциированные с активностью заболевания и значительным снижением качества жизни, связанного со здоровьем.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

По результатам проведенного анализа имеющихся литературных данных о гетерогенности СКВ, автором определены цель и задачи исследования, разработан протокол исследования «Регистр пациентов с системной красной волчанкой,

Евразийская когорта (РЕНЕССАНС)», тематическая карта, подготовлено информированное согласие пациента на участие в исследовании и мини-анкета пациента, сформирована электронная база для хранения, накопления и использования данных на 1102 пациентов с СКВ. В 2015 г. при непосредственном участии автора заключены договора на научное сотрудничество между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, НАО КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова и Национальным центром кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова. Автором организовано получение разрешения на использование опросника LupusQoL в Российской Федерации.

На клинической базе ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» автор лично участвовал в обследовании пациентов с СКВ, сборе клиничко-лабораторных данных, анализе анкет, и опросников по качеству жизни, связанного со здоровьем, а также координировал работу исследователей Киргизской республики и республики Казахстан. Полученные результаты были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в научных публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Внедрение в практику. Основные результаты работы, проведенной в соответствии с научными темами: «Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта, Ренессанс» (тема № 377), утвержденной Федеральным агентством научных организаций (регистрационный номер 0514-2016-0024); «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (тема № 395), утвержденной Министерством науки и высшего образования (регистрационный номер 0514-2019-0013), используются в учебной и клинической работе ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой», кафедры ревматологии РМАНПО, кафедры ревматологии НАО КазНМУ им. С. Д. Асфедиярова, в ревматологическом отделении Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова МЗ Киргизской Республики. На их основании разработаны

клинические рекомендации по диагностике и лечению СКВ, принятые АРР и утвержденные МЗ РФ в 2016 г., Минздравом Киргизской республики в 2017 г., Минздравом Республики Казахстан в 2020 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 94 печатные работы: монография, 56 научных статей (в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации) и 38 научных тезисов, 29 из которых – в зарубежной печати.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на III школе ревматологов Киргизской республики (с. Бает, Иссык-Куль, сентябрь 2014 г.); на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием – II–VII зимних школах ревматологов Казахстана (г. Алматы, 2015–2019 гг.); на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием – II–VI летних школах ревматологов республики Казахстан (г. Алматы, 2016–2021 гг.); на VII съезде ревматологов России (г. Москва, 2017 г.), на III Евразийском конгрессе ревматологов (г. Минск, 2016 г.); на IV Евразийском конгрессе ревматологов (г. Москва, 2018 г.), на III конгрессе ревматологов Казахстана (г. Алматы, 2020 г.); на V Евразийском конгрессе ревматологов (г. Москва, 2020 г.); на ежегодных московских областных научно-практических конференциях (г. Москва, 2018–2020 гг.), на ежегодных научно-практических конференциях им. В. А. Насоновой с международным участием (Москва, 2017–2021 гг.), на V юбилейном медицинском конгрессе «Актуальные вопросы врачебной практики» (г. Ялта, 2018 г.); в постерных докладах на ежегодных Европейских конгрессах ревматологов EULAR (Лондон, 2016 г.; Мельбурн, 2017 г.; Амстердам 2018 г.; Мадрид, 2019 г.); в постерном докладе на 22-м конгрессе Азиатско-тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (APLAR, 2020 г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого Совета ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» (протокол № 10 от 26.04.2022).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 253 страницах, состоит из введения, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего

58 отечественных и 412 зарубежных источников, приложений. Диссертация проиллюстрирована 57 таблицами, 38 рисунками, 7 клиническими примерами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Взаимосвязь возраста, пола и этнической принадлежности с клиническими проявлениями, течением и исходом системной красной волчанки (СКВ)

В клинической медицине системная красная волчанка (СКВ) рассматривается как гетерогенное хроническое системное аутоиммунное заболевание с множественными клиническими фенотипами, с разнообразными вариантами течения, тяжести и непредсказуемым исходом. Несмотря на значительные достижения за последние 50 лет, такие до конца нерешенные проблемы, как ранняя диагностика, принципы мониторинга и терапия стимулируют дальнейшее изучение СКВ [33, 151, 155, 223, 409]. Современная парадигма диагностики и терапии СКВ неразрывно связана с изучением клинико-иммунологической гетерогенности с социально-демографическими и этническими характеристиками пациентов. Фактически, знание индивидуальных особенностей пациента имеет стратегическое значение в разработке персонифицированного подхода как в терапии и мониторинге, так и в прогнозировании течения и исхода заболевания [35, 48, 151, 161, 162].

1.1.1. Гендерный диморфизм при СКВ

Половой диморфизм у больных с СКВ является предметом пристального интереса уже более полувека. Хорошо известно, что женщины в большей степени подвержены развитию этого заболевания, чем мужчины – соотношение в среднем составляет 10 : 1 [103, 306, 388].

Патофизиологические механизмы, ответственные за половой диморфизм СКВ, до конца не выяснены. Изучается ряд возможных факторов, влияющих на гендерные различия при СКВ: особенности иммунной системы [235], половые гормоны [329], половые хромосомы [147], половые различия в регуляции генов [173], некоторые факторы окружающей среды, микробиом кишечника [231] и другие. Взаимодействие факторов и степень их вклада в развитие СКВ являются задачей текущих исследований. В отечественной ревматологии первенство в изучении осо-

бенностей течения СКВ у мужчин принадлежит З. С. Алекберовой и М. Ю. Фоломееву, которые при многолетнем наблюдении мужчин, страдающих СКВ, выявили у них более тяжелое течение заболевания с быстрым вовлечением жизненно-важных органов и редким развитием ремиссии, а также определили прогностически неблагоприятные признаки течения заболевания [1, 54, 55]. В исследованиях Н. Г. Клюквиной [16–18] было установлено, что дебют СКВ у мужчин, по сравнению с женщинами, наблюдается в более молодом возрасте, при этом характерной особенностью «мужской» волчанки являются высокая частота развития АФС [34], патология сосудов и сердца, а также поражение крупных суставов [24].

При анализе шведской когорты пациентов с СКВ, которая включала 1226 пациентов (1060 женщин и 166 мужчин) со средним сроком наблюдения $15,8 \pm 13,4$ лет, также были выявлены существенные клинические различия. Для женщин было характерно наличие эритемы, фотосенсибилизации, язвенного стоматита и артрита. В то же время у мужчин чаще встречались: серозит, поражение почек с высоким риском прогрессирования и иммунологические нарушения [353]. Аналогичные данные приводятся и в других исследованиях [374, 428], а мужской пол определен как фактор риска преждевременной смерти при постановке диагноза СКВ. Данные когорты RELESSER показали, что у мужчин СКВ диагностировалась в более старшем возрасте, с высоким риском развития обострений и ССЗ [357]. Существенный вклад в изучение влияния полового диморфизма на течение и исходы СКВ внесли зарубежные исследователи. Наибольший интерес представляет систематический метаанализ 16 исследований, опубликованный К. Woodhoo и соавт. в 2016 году, где были представлены клинико-иммунологические данные 11934 пациентов с СКВ (10 331 женщина и 1603 мужчины) [103]. Результаты исследования свидетельствовали о более высокой частоте выявления у женщин таких клинических проявлений СКВ, как алопеция, язвенный стоматит, фотосенсибилизация, полиартрит и эритематозное поражение кожи, также наблюдались: более высокая частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), более высокая частота выявления волчаночного антикоагулянта (ВА) и снижение С3 компонента компле-

мента. В то же время у пациентов мужского пола достоверно чаще выявлялись: полисерозит, волчаночный нефрит (ВН) и тромбоцитопения. Обсуждая полученные результаты, авторы рассматривают несколько причин гендерной гетерогенности СКВ. Одной из главных причин они видят генетическую предрасположенность: три гена, расположенные на X хромосоме, связаны с увеличением риска развития СКВ (рецептор интерлейкина-1 киназы 1, метил-SpG-связывающий белок 2 и толл-подобный рецептор 7). Другая возможная причина может быть связана с половыми гормонами. Известно, что тестостерон обладает иммунодепрессивным эффектом (способностью подавлять как клеточный, так и гуморальный ответ), в то время как эстроген, наоборот, стимулирует синтез Th2 цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10), антител и эндогенных аутоантигенов [138, 256, 312, 342, 364, 380, 326]. Так, у женщин обострения и высокая активность СКВ обычно встречаются на ранних сроках беременности и в послеродовом периоде, что, по всей видимости, связано с изменением концентрации эстрогенов в плазме крови [317]. Krasselt M. и соавт. (2019 г.) предполагают, что эстрадиол обладает дозозависимым эффектом [244]. Его низкие дозы, по-видимому, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО- α) или интерлейкин (ИЛ) 1 бета.

1.1.2. Этническая гетерогенность СКВ

В последние два десятилетия активно изучается роль расовой и этнической принадлежности пациентов с СКВ. Данные ряда международных исследований подтверждают тот факт, что различным этническим группам присущи разные фенотипические особенности, течение и исходы СКВ [68, 153]. В первую очередь, это связано с генетическими различиями между расами [299, 463], при этом в ряде работ была показана определенная расово-зависимая специфичность полиморфизма некоторых генов, ассоциированная с предрасположенностью к развитию определенных заболеваний, в том числе и СКВ [251, 272, 303, 355].

Так, у белых европейцев в 50% случаев СКВ протекает с низкой или средней активностью заболевания, без поражения жизненно-важных органов, напротив, у

афроамериканцев и латиноамериканцев течение СКВ более агрессивное, характеризующееся высокой частотой поражения почек и ЦНС [129, 181, 167, 170, 309].

Одним из первых крупных эпидемиологических исследований особенностей СКВ в зависимости от расовой принадлежности был Калифорнийский проект (California Lupus Surveillance Project [276]) – первое эпидемиологическое исследование СКВ, в котором сравнивались клинические проявления и исходы болезни среди четырех основных расовых/этнических групп в Соединенных Штатах: афроамериканцы, белые, жители азиатских/тихоокеанских островов (АТО) и латиноамериканцы. В частности, было установлено, что афроамериканцы, жители АТО и латиноамериканцы по сравнению с белыми были подвержены более высокому риску развития тяжелого течения СКВ. У афроамериканцев и жителей АТО была в 2-3 раза выше распространенность ВН (20% и 52% соответственно) по сравнению с белыми и латиноамериканцами (13% и 14% соответственно). Также у афроамериканцев и жителями АТО в 2 раза чаще выявлялась тромбоцитопения и антифосфолипидный синдром (АФС).

А. Особенности СКВ у афроамериканцев

Наибольшее количество публикаций посвящено этническим различиям проявлений СКВ среди белых и афроамериканцев. В опубликованном в 2019 г. обзоре С. Drenkarda и соавт. представлены данные о значительном превышении частоты совокупной смертности и частоты летальных исходов среди чернокожих по сравнению с белыми, а вероятность летального исхода у чернокожих женщин с СКВ была в три раза выше, чем у чернокожих женщин в общей популяции [153].

Feldman С. и соавт. (2013 г.) на основании анализа данных «Medicaid Analytic eXtract» за 2000–2004 гг. двадцати трех миллионов человек в возрасте от 18 до 65 лет из 47 штатов США рассчитали распространенность и заболеваемость СКВ и ВН, которая составила 143,7/100000 человек, а ВН – 30,9/100000 человек [165]. При этом распространенность СКВ была в 6 раз выше среди женщин, чем среди мужчин и почти в два раза выше у афроамериканок по сравнению с белыми женщинами, а ВН также чаще встречался у афроамериканцев.

Аналогичные данные в 2014 году приводят S. Lim и соавт. [269] и E. Somers и соавт. [391].

Во многих исследованиях приводятся данные, что наиболее высокая летальность выявляется именно среди афроамериканской популяции больных СКВ [117, 144, 174, 245, 268]. Особое место в изучении влияния этнической принадлежности на течение и исход СКВ занимает ВН – самое распространенное из наиболее тяжелых клинических проявлений СКВ. Так, в работе S. Korbet и соавт. (2007 г.) в длительном проспективном исследовании оценивалось влияние расы на клинико-лабораторные, морфологические особенности и исход ВН у 86 пациентов с СКВ [240]. Исходно у афроамериканцев была выявлена достоверно более высокая иммунологическая активность, а по результатам проведенного анализа морфологического исследования биоптатов почек выявлено более частое развитие (в 76% против 44% у белых) мембранозного ВН с поражением более 50% клубочков и их некрозом (класс III/V). Развитие ремиссии ВН чаще развивалось у белых (в 52% против 29% у афроамериканцев), а десятилетняя выживаемость у афроамериканцев была в 1,5–2 раза ниже по сравнению с белыми [315].

Barnado A. и соавт. (2018 г.) установили более высокую частоту развития коморбидных заболеваний (пневмонии, ХПН, артериальная гипертензия) у афроамериканских пациентов с СКВ [90].

Одной из ведущих причин «поздней» летальности у больных СКВ являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [238].

В недавно опубликованном исследовании M. Barbhaiya и соавт. (2017 г.) были проанализированы данные 65788 пациентов с СКВ (база данных «Medicaid Analytic eXtract», США за период 2000–2010 гг. Проведенный многофакторный анализ продемонстрировал более высокий риск развития ССЗ (артериальной гипертензии, инсульта и сердечной недостаточности) у афроамериканцев по сравнению с белыми, в то время как у выходцев из Латинской Америки значительно реже наблюдалось развитие стенокардии, атеросклероза, инсульта и инфаркта миокарда по сравнению с белыми [88].

Фенотипические особенности СКВ в зависимости от расы хорошо изучены в недавнем исследовании J. G. Pons-Estel и соавт. (2017 г.), которые проанализировали данные 224 публикаций по эпидемиологии СКВ (Таблица 1) [338].

Таблица 1 – Фенотипические особенности СКВ в зависимости от расово-этнических групп пациентов с СКВ

<i>Показатели</i>	<i>Белые</i>	<i>Афроамериканцы</i>	<i>Испанцы</i>	<i>Азиаты</i>
Возраст дебюта, лет	30–40	26–35	28–33	27–35
Кожные поражения				
Высыпания в зоне «Бабочки», %	63–67	45–63	59–64	–
Фотосенсибилизация, %	60–72	46–59	59–64	–
Язвы слизистых, %	41–57	43–46	40–48	–
Дискоидные высыпания, %	11–12	20–33	6–10	6
Серозиты, %	26	–	–	11
Перикардит, %	16	23	16	–
Конституциональные нарушения, %				
Потеря веса	11–30	11–32	23	22
Лихорадка	10–60	9–59	53	17
Гематологические нарушения	83	–	–	58
Лимфопения	51	70	64	–
Волчаночный нефрит	27–44	55–63	58–64	59
Терминальная почечная недостаточность	6	7	16	–
Артериальная гипертензия	21	30	32	–

Из представленной таблицы четко видны значимые отличия белых пациентов с СКВ от афроамериканцев, азиатов и испанцев, у которых заболевание протекает более драматично с ранним дебютом, частым поражением жизненно-важных органов, быстрым развитием почечной недостаточности. В заключение можно предположить, что большая распространенность СКВ у афроамериканцев по сравнению с белыми, а также более тяжелое течение и высокая летальность связаны с некоторыми особенностями генотипа, частично представленными в работах американских исследователей [174, 189, 252, 307, 347, 363, 367].

Б. Особенности СКВ у пациентов с СКВ монголоидной расы (азиатов)

Термин «монголоидная раса», иначе как «азиато-американская раса», используется в физической антропологии для описания населения с определенными фенотипическими чертами, проживающего в Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии, Америке и Арктике.

В ряде проведенных эпидемиологических исследованиях было показано, что распространенность и заболеваемость СКВ в азиатских популяциях были примерно в 2-3 раза выше, чем в европеоидных [169, 171, 216, 292, 295, 339, 378]. Кроме того, у азиатских пациентов с СКВ по сравнению с европеоидами более часто выявлялся ВН, отмечались более высокая активность по максимальным и средним значениям индекса SLEDAI 2К, быстрое нарастание НПО, высокая частота выявления иммунологической активности и преобладание хронически активного варианта течения заболевания [119, 216, 131, 314].

Особый интерес представляют исследования китайских ученых, поскольку Китай – это крупнейшая страна в Азии с хорошо развитой системой здравоохранения и обладающая высоким уровнем статистики. Так, по данным С. С. Mok и соавт. (2011 г.), в Гонконге с населением 7,5 миллиона человек отмечается высокая распространенность и годовая заболеваемость СКВ (0,1% и 6,7/100000 соответственно) [297]. Десятилетняя выживаемость пациентов с СКВ за период с 1999 по 2008 гг. в Гонконге составила 83%, а стандартизированный коэффициент смертности с поправкой на возраст и пол – 5,25 (1,64–10,4).

В отличие от европейских стран, в Китае наиболее частой причиной смерти являются инфекции (60%) и, в значительно меньшей степени, ССЗ (16%). При анализе ожидаемой продолжительности жизни пациентов с СКВ в китайской популяции выявлена значимая потеря лет жизни при развитии СКВ в раннем возрасте (20 лет у женщин и 27 лет у мужчин). Среди НПО в Гонконге развитие хронической почечной недостаточности является наиболее частой патологией, связанной с самим заболеванием, тогда как поражение опорно-двигательного аппарата является наиболее частым осложнением, связанным с применением ГК. Почти 30% пациен-

тов СКВ в Гонконге теряют трудоспособность в первые 5 лет от начала заболевания, что, в основном, связано с выраженным болевым синдромом, утомляемостью, тревожно-депрессивными и когнитивными расстройствами.

Yeh K. и соавт. (2013 г.) опубликовали данные заболеваемости, распространенности и смертности за период с 2003 по 2008 гг. пациентов с СКВ, проживающих на Тайване, с учетом пола и возраста [454]. Была проанализирована база данных Национального Центра медицинского страхования (NHIRD) и Министерства внутренних дел, охватывающая более 96% всего населения Тайваня, в которой за 6-летний период было зарегистрировано 6675 больных СКВ (5836 женщин и 839 мужчин). Среднегодовой уровень заболеваемости составил 4,87 на 100000 населения. Наибольший уровень заболеваемости отмечен в возрастной группе 20–29 лет у женщин и в возрастной группе 70–79 лет у мужчин. Средние показатели распространенности и смертности составили 97,5 и 1,2 на 100 000 населения соответственно. В течение первого года болезни летальность составила 3,2%, причем наибольшая летальность была у подростков в возрасте 15,6 лет.

В 2020 г. были опубликованы данные, характеризующие клинические проявления заболевания, НПО, фармакотерапию и летальность в двух группах китайских пациентов с СКВ. В первую группу вошли пациенты, заболевшие за период с 1995 по 2004 гг. ($n = 364$ пациента), а во вторую – с 2005 по 2018 гг. ($n = 572$ пациента). При подсчете среднего балла индекса повреждения SLICC (ИП SLICC) через 10 лет от начала заболевания оказалось, что ИП SLICC был значительно выше в первой группе, по сравнению со второй ($1,01 \pm 1,43$ против $0,57 \pm 0,94$; $p < 0,01$), в основном, за счет нарастания частоты повреждений ЦНС, опорно-двигательного аппарата и гонадотоксичности. Авторы предположили связь уменьшения количества повреждений во 2-й группе (заболевшие за период с 2005 по 2018 гг.) с изменениями в подходах к терапии с более частым применением ММФ, АЗА и ГХК. Изменение парадигмы терапии, более ранняя диагностика и более тщательный мониторинг заболевания способствовали двукратному уменьшению летальности за последнее десятилетие. Более половины случаев смерти в обеих группах пришлось на различ-

ные инфекционные осложнения СКВ [294]. Особое внимание уделяется особенностям поражения почек у азиатов. Уже в одном из первых исследований особенностей течения СКВ в данной популяции, авторы установили более высокую частоту поражения почек с прогрессирующим течением, иммунологических нарушений и повышенный риск смерти по сравнению с белыми европейцами (50–60% против 30–38%) [101, 216, 316, 366, 381, 453].

Более чем у половины азиатских пациентов с ВН наблюдалась протеинурия нефротического уровня и снижение клиренса креатинина менее 50%, при морфологическом исследовании биоптатов почек наиболее часто диагностировался диффузный пролиферативный гломерулонефрит [255, 383, 452]. В тоже время недавно проведенные исследования позволили выявить более доброкачественное течение ВН у азиатов: 10-летняя выживаемость с ВН составила 92–98% против 81–97% у европейцев и 60% у афроамериканцев [125, 134, 146, 163, 210, 239, 240, 263, 389]. Кроме частого поражения почек, нередко у азиатских пациентов выявляются тромбоцитопения и тромботическая микроангиопатия (ТМА), причиной развития которой является наличие активной СКВ. В ряде исследований частота выявления ТМА у пациентов с СКВ азиатских когорт достигает 24% [128, 324].

Pivovarova A. и соавт. опубликовали в 2021 г. данные 35745 пациентов с СКВ, находившихся на стационарном лечении в клиниках США с 2003 по 2014 гг. (база данных National Inpatient Sample [NIS database]) [336]. Оказалось, что наиболее высокая частота развития ТМА была у азиатов. При проведении мультифакториального анализа установлены факторы риска развития ТМА у пациентов с СКВ: возраст старше 50 лет, наличие поражения почек и принадлежность к испанской или азиатским этническим группам. Развитие ТМА при СКВ у азиатских пациентов очень часто является фатальным фактором, так как при несвоевременной госпитализации и терапии летальность составляет до 90% [196].

Вне всякого сомнения, требует рассмотрения еще один важный аспект особенностей СКВ у пациентов с СКВ монголоидной расы – это поражение ЦНС или нейролюпус (НЛ). НЛ, бесспорно, относится к одним из наиболее тяжелых и про-

гностически неблагоприятных клинических проявлений СКВ. Частота нейропсихиатрических проявлений при СКВ по разным оценкам колеблется в очень широких пределах, от 12,2 до 94,7%. Достаточно хорошо известно, что симптомы диффузного поражения ЦНС ассоциируются с высокой и очень высокой активностью СКВ по индексу SLEDAI2K и имеют воспалительный механизм патогенеза, а присоединение АФС может быть причиной тромботического механизма развития цереброваскулярной болезни при СКВ [64, 106, 197, 198, 422].

Наиболее полная картина клинических проявлений НЛ у азиатских пациентов с СКВ представлена в работе S. Zhang и соавт., опубликованной в 2021 г. [466]. Авторы проанализировали и описали различные аспекты поражения ЦНС у 194 пациентов с СКВ, которые наблюдались с 2012 по 2016 гг. в одной из клиник Пекина (Peking Union Medical College Hospital). Группа сравнения была представлена 200 пациентами с СКВ без НЛ. В группе пациентов с НЛ средний возраст составил $29,9 \pm 10,8$ лет, и практически у половины больных (47,4%) НЛ был первым проявлением СКВ. Признаки поражения ЦНС доминировали у 94,8% (у 184 из 194 пациентов), поражение периферической нервной системы фиксировалось значительно реже, только у 10,8% пациента, признаки сочетания поражения центральной и периферической нервной системы выявлено всего в 5,7% случаев.

Авторами было выделено 16 «субтипов» НЛ, при этом два и более из них одновременно присутствовало приблизительно у 40% пациентов. Наиболее частыми клиническими «субтипами» НС были: судорожный синдром, острое нарушение сознания, цереброваскулярная болезнь, головная боль и психоз. Развитие НЛ у этих пациентов сопровождалось высокой иммунологической активностью, почти в 80% случаев – развитием гипокомплементемии, в 50% – высоким уровнем антител к dsДНК, в 41,7% – наличие антител к RNP, в 30% – aКЛ. НЛ у больных с СКВ сочетался с эритемой, язвенным стоматитом, алопецией, артритом, серозитом, и лихорадкой, а также развитием почечной недостаточности. Кроме высокой частоты развития ВН и поражения нервной системы, азиатским пациентам с СКВ было присуще развитие гематологических нарушений в виде лейкопении, тромбоцитопении.

Особенности СКВ у азиатских пациентов с СКВ на постсоветском пространстве были представлены в трех публикациях Г. Койлубаевой и соавт. [21–23] в 2016 и 2019 гг. В статье 2016 г. авторы ретроспективно анализируют результаты стационарного обследования 107 пациентов с СКВ за период с 2001 по 2011 гг. и 75 пациентов проспективно до 2015 г.

Характерной особенностью СКВ в киргизской когорте были подострое и острое течение и лишь в 10% случаев хроническое (по классификации В. А. Насоновой). Практически у всех киргизских пациентов с СКВ на момент госпитализации отмечалась высокая клиническая активность: активный ВН – в 83% случаев, поражение ЦНС (судорожный синдром, психоз) – в 39%, полиартрит – в 89%, эритематозное поражение кожи – в 95%, серозит – в 85%, язвенный стоматит – в 60%. Редкими были синдром Рейно, ливедо- васкулит и дискоидное поражение кожи. Проспективное наблюдение осуществлялось до 2015 г., к этому времени летальный исход наступил у 29 (31%) пациентов из 107. Основными причинами смерти были – прогрессирующая почечная недостаточность, поражение ЦНС, легочная патология и инфекции. Среди наблюдавшихся проспективно 75 пациентов киргизской когорты ремиссия была отмечена только в одном случае (1,3%). Среди НПО преимущественно наблюдались ХБП и поражение ЦНС [21].

В других двух статьях этих же авторов, опубликованных в 2019 г., приводятся данные обследования пациентов киргизской когорты с нейролюпусом [22, 23]. Различные признаки поражения нервной системы были выявлены у 103 (25%) из 406 пациентов с СКВ. Причем в 79,4% случаев наблюдались поражения ЦНС, а изменения со стороны периферической нервной системы были выявлены в 20,6% случаев. По данным авторов острое течение СКВ и высокая активность повышали риск развития НЛ в 6 раз. В 33% случаев поражение ЦНС сопровождалось развитием психоза с галлюцинациями. У 56% пациентов поражения периферической нервной системы сопровождалось развитием сенсорно-моторной полинейропатии. Поражения ЦНС ассоциировались с ВН, а поражение ПНС – с диффузной алопецией, артритом и эритемой [22, 23].

Рассматривая вопрос об этнической гетерогенности СКВ нельзя не упомянуть так называемый «испанский парадокс». В опубликованной в 2016 г. статье J. Gómez-Puerta и соавт. (2015 г.) были проанализированы данные страховых компаний США из 47 штатов (Medicaid Analytic eXtract [MAX] database) за период с 2000 по 2006 гг., которые включали 42221 пациента с СКВ, из них афроамериканцы составляли 40%, белые – 38,4%, латиноамериканцы – 15,3%, азиаты – 4,2%, коренные американцы – 1,6% [190].

Ежегодная летальность в пересчете на 1000 человеко-лет оказалась самой высокой у азиатов (5,18%), что подтверждалось данными проведенного многофакторного анализа. Интересно также, что у пациентов с ВН риск летального исхода у латиноамериканцев и азиатов был соответственно на 56% и 40% ниже, чем у белых. Низкую летальность при СКВ у испанцев и азиатов авторы публикации объясняют несколькими причинами.

Первая – все включенные в исследование латиноамериканцы и азиаты имели медицинскую страховку Medicaid и, соответственно, возможность получать квалифицированную медицинскую помощь.

Вторая – «испанским парадоксом» – когда у азиатов и испанцев выявляется самый низкий уровень летальности от всех причин, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях, по сравнению с другими этносами. Этот парадокс достаточно хорошо известен уже около 20 лет благодаря нескольким крупным эпидемиологическим исследованиям латиноамериканского населения США [105, 136].

Предполагается, что существенную роль в низком уровне летальности среди азиатов и испанцев играют экономические, культурные и социальные факторы, и что более высокая социальная сплоченность родственников, друзей, соседей и социальная поддержка может существенно улучшить показатели здоровья в азиатских и латиноамериканских сообществах.

1.1.3. Влияние возраста на течение и исходы СКВ

Согласно данным эпидемиологических исследований, дебют СКВ в детском возрасте встречается достаточно редко. Так, заболеваемость составляет 0,3–0,9 на

100000 детей/лет, а распространенность – 3,3–8,8 на 100000 детей в популяции. Детская СКВ (дСКВ) среди всей популяции пациентов составляет от 10% до 20%, она значительно чаще встречается у азиатов, афроамериканцев, латиноамериканцев и коренных американцев, чем у белых.

В большинстве исследований сообщается, что средний возраст начала дСКВ составляет 11–12 лет, значительно реже заболевание дебютирует до 5-летнего возраста, соотношение мальчики/девочки при дСКВ составляет приблизительно 1 : 8 [212, 225, 260].

Важным аспектом данной проблемы является характеристика клинических особенностей дебюта дСКВ. В исследовании С. Wu и соавт., опубликованном в Chinese Medical Journal в 2017 г., были представлены данные проспективного исследования 225 пациентов с дСКВ и 1759 пациентов СКВ с дебютом заболевания в возрасте от 16 до 50 лет [448].

Для дебюта дСКВ было характерно острое начало – лихорадка, поражение кожи, слизистых оболочек и почек, которые встречались достоверно чаще, в то время как в дебюте вСКВ преобладали миалгии и артрит. Не было выявлено различий между группами по частоте развития гематологических нарушений, спектру аутоантител и гипокомплементемии.

Проведенный анализ данных с помощью Cox regression позволил установить, что дебют СКВ в детском возрасте является независимым фактором риска развития НПО. В других исследованиях было показано, что дСКВ протекает более агрессивно, чем у взрослой, помимо высокой частоты развития ВН (от 20 до 80%) уже на первом году болезни, также наблюдается высокий риск развития нейропсихических расстройств (до 95%) и анемии [14, 204].

Каледа М. И. и Никишина И. П. в обзоре, опубликованном в 2017 г., справедливо подчеркивают, что поражение почек и ЦНС в дебюте дСКВ являются основными факторами, влияющими на прогноз и смертность [15].

Так, по данным А. О. Hersh и соавт., наличие дебюта СКВ в детском возрасте достоверно повышало риск летальности ($p < 0,0001$). С помощью многофакторного

анализа было установлено, что дСКВ является независимым фактором риска и предиктором летального исхода [201]. Дебют СКВ у детей и подростков способствует также быстрому развитию НПО, что не только приводит к ранней инвалидизации, снижению уровня социальной адаптации, КЖСЗ и значительному удорожанию медицинской помощи, но и существенно повышает риск смерти.

В исследовании М. Holland (2018 г.) были проанализированы данные о накоплении НПО у 1048 пациентов с дебютом СКВ в детском возрасте [206]. Оказалось, что уже в первые 2–4 года болезни у 44,2% пациентов (у 463 из 1048) уже имелись повреждения более одного органа.

Немаловажную роль в быстром развитии и накоплении числа таких повреждений у пациентов с дСКВ играет проводимая терапия, в структуре которой доминирующее значение имеют ГК [202].

1.1.4. Влияние социально-экономических факторов на течение и прогноз СКВ

Социально-экономический статус (СЭС) человека характеризуется как группа связанных между собой переменных и включает уровень образования, престижность работы, уровень дохода и др. [400].

В ряде исследований подчеркнута взаимосвязь низкого уровня СЭС у пациентов СКВ и высоким риском развития НПО, активностью заболевания, повышенной смертностью и ухудшением КЖСЗ [135, 222, 254, 402, 439].

В то же время проведенное в 1988 г. в Канаде исследование не выявило различий между низким уровнем СЭС и неблагоприятным течением СКВ [159].

Противоречивость этих данных побудило канадских ревматологов провести масштабный анализ влияния уровня образования на активность, НПО и безработицу у 1000 пациентов с СКВ канадской когорты. Было установлено, что низкий уровень образования ассоциировался с более высокой активностью заболевания, с более частым нарушением функции почек, безработицей и был характерен для пациентов более старшей возрастной группы. В тоже время не была выявлена взаимосвязь низкого уровня образования и риском развития НПО [180, 247].

Ряд проведенных продольных исследований когорт пациентов с СКВ выявил достоверную связь низкого уровня образования с острым началом заболевания, более агрессивным течением СКВ и частыми обострениями [97, 230].

В недавнем исследовании, проведенном Yelin E. и соавт. (2018 г.) в США с использованием базы данных Lupus Outcomes Study (LOS), была выявлена взаимосвязь между уровнем бедности и смертностью пациентов с СКВ [457].

Из 807 человек, опрошенных в 2009 году, к 2015 году число летальных исходов среди бедных составило 12,1%, по сравнению с обеспеченными пациентами (8,3%). Низкий уровень жизни был связан с повышенным риском смертности (ОШ 2,14; 95%-й ДИ 1,18–3,88). Среди умерших бедные пациенты прожили на 13,9 лет меньше (95%-й ДИ 6,9–20,8; $p < 0,0001$).

В более ранних исследованиях этого же автора отмечается взаимосвязь бедности с повышенным риском обострений и высокой смертностью при СКВ [455, 456].

1.2. Клинико-иммунологическая гетерогенность СКВ с формированием фенотипов болезни

1.2.1. Волчаночный нефрит

Известно, что распространенность СКВ и ВН существенно различается в зависимости от региона мира, рас и этнических групп населения (Таблица 2).

Так, в США более высокая частота ВН наблюдается среди афроамериканского населения, причем развитие ВН не зависит от социально-экономических факторов. Было показано, что у афроамериканских и латиноамериканских пациентов с СКВ по сравнению с белыми ВН развивается в более молодом возрасте, с преобладанием диффузного пролиферативного ВН с патоморфологическими признаками быстрого прогрессирования и частым развитием терминальной почечной недостаточности вплоть до летальных исходов [113, 165, 251, 308]. Это объясняется как генетической предрасположенностью [240, 365], так и преобладанием положительных антител к SS-A/Ro, к Sm антигену и RNP, которые ассоциированы с развитием ВН у афроамериканских пациентов с СКВ [282].

Таблица 2 – Распространенность СКВ и люпус-нефрита в зависимости региона мира и расовой принадлежности населения

СКВ (регионы, страны)		
Регион мира	Распространенность / 100000 человек	Источник
США, Канада	4,8–78,5	N. Danchenko и соавт. [140]
Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Скандинавия	25–91	
Австралия	19–63	
Китай	30–50	E. Osio-Salido и соавт. [316]
Япония	8–18	
Люпус-нефрит (этнические группы)		
Этнические группы	Частота %	Источник
Афроамериканцы	69	H. Bastian и соавт. [82]
Белые	29	
Испанцы	61	
Азиаты	40–82	R. Jakes и соавт: [216]

Важной составляющей фенотипа СКВ с развитием нефрита являются особенности патогенеза заболевания. По современным представлениям, развитие ВН неразрывно связано с увеличением экспрессии генов, ассоциированных с активацией нейтрофилов; с увеличением синтеза IFN с последующей активацией других миелоидных клеток и экспрессией генов, модулирующих провоспалительный ответ, а также так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET). NET и ассоциированные с ними нейтрофилы обнаруживаются в ткани почек пациентов с СКВ, стимулируют процессы воспаления, вызывают повреждение эндотелия и индуцируют продукцию ИФН- α плазмацитоидными дендритными клетками, усиливая аутоиммунные механизмы развития ВН, а также являются источником ядерных антигенов, способствующих образованию антиген-специфических аутоантител. Деградация NET существенным образом нарушена у пациентов с ВН [86, 195, 248, 287].

Активация компонентов комплемента также играет существенную роль в повреждении почечной ткани, усиливая воспаление за счет рекрутирования лейкоцитов. Аутоантитела к компонентам комплемента блокируют функцию удаления продуктов апоптоза, что способствует развитию и прогрессированию ВН. Также появление антител к компонентам комплемента C1q и C3b может быть одним из важных предикторов обострения или развития ВН [99, 320, 442].

Исследование почечного биоптата при подозрении на ВН является важным, но спорным методом диагностики [361]. Тем не менее, биопсия почки важна для определения характера поражения почек, его класса, активности, наличия морфологических признаков нефросклероза и предикторов прогрессирования, а также для диагностики тромботической микроангиопатии и волчаночной подоцитопатии, которые встречаются у 24% и 1,3% пациентов с СКВ соответственно [211, 392].

В настоящее время в реальной клинической практике и научных исследованиях используется классификация ВН, сформулированная Международным обществом нефрологов и почечных патологов в 2004 г. [441]. Классификация ISN/RPS основана на локализации иммунных комплексов в клубочках, наличии или отсутствии мезангиальной или эндокапиллярной пролиферации, степени вовлечения клубочков (очаговое или диффузное) и их повреждения (глобальное или сегментарное, активное [воспалительное] или хроническое [склеротическое]).

С клинической точки зрения, классы ISN/RPS ВН определяют стратегию терапии. Так, пациенты с классом I-II, как правило, не нуждаются в специфической терапии почечной патологии, но им может потребоваться иммуносупрессивная терапия при внепочечных проявлениях СКВ. Пациенты с преимущественно хроническим повреждением (любой класс) или терминальной стадией повреждения (класс VI) также не нуждаются в иммуносупрессивном лечении по поводу ВН, но в этих случаях может быть эффективно применение нефропротекторов, дезагрегантов, антикоагулянтов и гидроксихлорохина. Развитие ВН III-IV классов предопределяет применение мощной двухфазной комбинированной терапии ГК и иммунодепрессантами, в некоторых случаях показаны ГИБП, тогда как при мембранозном ВН

(класс V) и наличии субнефротической протеинурии назначаются нефропротекторы, а при протеинурии нефротического уровня – иммунодепрессанты (препараты микофиниловой кислоты или ингибиторы кальциневрина).

ВН является наиболее частым (от 40% до 80%) из тяжелых, жизненно угрожающих проявлений СКВ. Рецидивирующее течение и нередко быстрое прогрессирование, высокая иммунологическая активность, развитие терминальной почечной недостаточности и высокая летальность, трудности терапии ВН представляют собой чрезвычайно актуальную терапевтическую проблему. Все это дает основание для выделения особого фенотипа СКВ – ВН. В отечественной ревматологии огромный вклад в развитие учения о ВН принадлежит В. А. Насоновой и И. Е. Тареевой. Так, в своей монографии В. А. Насонова (1972 г.) впервые описала 102 пациента СКВ с ВН, что составило 58% из 200 включенных в исследование [35]. Развитие диффузного гломерулонефрита у 22 пациентов чаще наблюдалось при остром и подостром течении СКВ (суммарно в 62%) и сопровождалось развернутой картиной поражения других органов, лихорадкой, массивной протеинурией и быстрым развитием нефротического синдрома. Несколько позже, в 1976 г., была издана монография И. Е. Тареевой, посвященная изучению ВН у 200 больных с СКВ [51]. По данным И. Е. Тареевой, развитие ВН наблюдалось, в основном, при остром и подостром течении СКВ (суммарно в 60% случаев). Наиболее частыми клиническими проявлениями СКВ у пациентов с ВН были лихорадка, эритематозное поражение кожи, артрит, лимфаденопатия, плеврит, кардит. Из лабораторных показателей отмечены высокая частота выявления анти-ДНК, гипокомплементемия, гипергаммаглобулинемия, анемия и ускорение СОЭ. Существенно реже наблюдалось поражение нервной системы. Практически у 50% больных СКВ ВН развился в течение первых 12 месяцев болезни, у 30% он был первым или одним из первых признаков болезни. Автором были предложены прогностически неблагоприятные варианты течения ВН: молодой возраст, женский пол, нефротический синдром, быстрое развитие артериальной гипертензии, гипергаммаглобулинемия. 82 из 200 пациентов умерли в течение 18-летнего наблюдения, основной причиной смерти у 2/3 пациентов было развитие почечной недостаточности. В докторской диссертации

М. М. Ивановой (1984 г.) были представлены результаты многолетнего наблюдения 355 пациентов с ВН [12]. Согласно полученным данным, 10-летняя выживаемость больных с ВН составила 45%, по сравнению с 98% в группе СКВ без поражения почек. Было доказано, что дебют СКВ с развитием ВН в детском и подростковом возрасте имеет решающее значение для прогноза, а развитие нефротического синдрома, артериальной гипертензии, гипокомплементемии и высокого уровня анти-ДНК являются независимыми факторами риска ранней летальности. Сходные данные приводят и другие исследователи [66, 72, 118, 274, 302, 419, 428].

Терапия ВН является одной из сложнейших проблем современной клинической медицины. Разрабатывая персонафицированную стратегию терапии у пациента с ВН, необходимо учитывать множество факторов, так или иначе влияющих на правильность выбора фармакотерапии. Наличие этих факторов характеризует «внутреннюю гетерогенность» ВН: пол, возраст, расовая принадлежность, возраст начала СКВ, время развития нефрита, гистологический класс, наличие нефротического синдрома, наличие или отсутствие биомаркеров активности и т. д.

Современная парадигма лечения СКВ основана на концепции «Лечение до цели, Treat-to-Target». Согласно этой концепции, лечение ВН включает два этапа – индукционную и поддерживающую терапию, в основе которых лежит рациональное применение ГК и иммунодепрессантов в сочетании с нефропротекторами и ГХК [161, 322]. Согласно текущим рекомендациям EULAR, ГИБП показано пациентам, у которых сохраняется активность заболевания, несмотря на стандартное лечение, или в случаях, когда невозможно снизить дозу стероидов. Тем не менее применение ГИБП при ВН может быть полезным и в других ситуациях – в качестве индукционной терапии для уменьшения стероидозависимости или поддержания ремиссии. В настоящее время большая часть опубликованных работ по изучению эффективности ГИБП при СКВ посвящена анти-В клеточной терапии [446].

Несмотря на неоднозначные результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), ритуксимаб (РТМ) с успехом применяется of label при рефрактерном течении СКВ и ВН [31, 133, 290], продолжаются исследования эффективности комбинации РТМ и Белimumаба (БЛМ) [243], а также инициированы РКИ

эффективности новых молекул анти-CD20 и анти-CD19 [194, 351]. В 2021 г. применение БЛМ при ВН было официально одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and drug administration, FDA) [32, 177].

1.2.2. Особенности СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется наличием артериальных и/или венозных тромбозов и/или акушерской патологии, выявлением в сыворотке крови антифосфолипидных антител (аКЛ), циркулирующего ВА или антител против β 2-гликопротеина I (антител к β 2ГП1). Диагноз АФС основан на клинико-лабораторных критериях 1999 г., модифицированных в 2006 г. [291].

Этиология АФС до настоящего времени считается неизвестной, хотя семейная агрегация в некоторых случаях предполагает генетическую предрасположенность. Развитие тромбозов при АФС связано с несколькими физиопатологическими механизмами: активацией эндотелиальных клеток, моноцитов и тромбоцитов [424], резистентностью к активированному протеину С [267], экспрессией тканевого фактора [233], активацией комплемента, а также устойчивостью к действию аннексина А5 [143, 332, 348–350]. АФС может быть как самостоятельным заболеванием (пАФС), так и в качестве синдрома при другом аутоиммунном заболевании, например, при СКВ (вАФС) [78]. При развитии АФС у больных с СКВ дифференциальный диагноз бывает крайне затруднительным, поскольку при пАФС могут наблюдаться такие клинические симптомы как протеинурия, плеврит, судороги, психоз, гемолитическая анемия и тромбоцитопения [193, 386], а также определяются специфичные для СКВ антитела [121–123, 142, 405, 406, 414, 433].

Сложности с проведением дифференциального диагноза между пАФС и СКВ отметили М. Weber и соавт. еще в 1999 г., предположив существование некой «промежуточной» группы пациентов с АФС и волчаночноподобным заболеванием [440]. Другие исследователи рассматривали пАФС в качестве предшественника СКВ [74, 405, 406].

По данным J. Vianna и соавт. (1994 г.) у пациентов с СКВ в сочетании АФС, по сравнению с пАФС, достоверно чаще выявлялись аутоиммунная гемолитическая анемия, поражение клапанов сердца, нейтропения и низкий уровень С4. В то же время у пациентов с пАФС редко выявляются анти-ДНК и АНФ [433].

Соотношение мужчин и женщин, частота артериальных тромбозов и потери плода были выше, чем при СКВ. Похожие данные приводятся в работе M. Weber и соавт., где у пациентов с СКВ в сочетании с АФС отмечена повышенная частота гемолитической анемии, лейкопении, лимфопении, антител к дсДНК и гипокомплементемии [440].

Преобладание у пациентов с СКВ в сочетании с АФС таких клинических проявлений, как артралгии, артриты, гемолитическая анемия, сетчатое ливедо, эпилепсия, поражение почек и инфаркта миокарда отмечается в исследовании G. Pons Estel и соавт. [340].

Важными для понимания различий между пАФС и СКВ в сочетании с АФС представляются данные K. Moss и соавт. (2001 г.), которые при сравнении исходов поражения почек в трех группах пациентов установили, что при пАФС ни в одном случае не наблюдалось развитие терминальной ХПН [305].

В ретроспективном исследовании P. Soltesz и соавт. (2003 г.) при обследовании 637 пациентов выявили более высокую частоту инсультов при сочетании СКВ с АФС, ассоциированных с ВА и аКЛ [390].

Весьма противоречивы данные имеются по частоте акушерской патологии при пАФС и вАФС. Так, в работе P. Vouga и соавт. (2004 г.) большая частота выкидышей выявлена в группе пАФС [108]. Напротив, в перекрестном исследовании A. Danowski и соавт. (2009 г.) было установлено, что частота тромбозов, сетчатого ливедо и выкидышей была выше в группе пациентов с вАФС [141]. В ряде исследований подчеркивается высокая частота выявления аутоиммунных и гематологических нарушений при вАФС/СКВ [278].

В отличие от СКВ при пАФС сообщается о более высокой частоте эмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен и более молодом возрасте дебюта заболевания [130].

Согласно данным нескольких исследований, не выявлено существенной разницы между ПАФС и ВАФС по характеру профиля ВА, аКЛ IgG, аКЛ IgM и их корреляции с клиническими проявлениями. В то же время в других исследованиях сообщается, что антитела против аннексина V, аКЛ IgM, ВА, антитела к в2ГП1 чаще выявляются при ПАФС, а их наличие при ВАФС ассоциируется с эпилепсией, хореей, стенокардией [74, 108, 305, 390].

Для ПАФС характерна ассоциация волчаночного антикоагулянта с развитием депрессивного расстройства, амнезии и мигрени [69, 148, 395].

Что касается данных морфологического исследования, то для ВАФС при СКВ в почечном биоптате одновременно выявляются изменения, характерные как для иммунокомплексного нефрита, так и для ТМА [370, 375, 429].

Терапевтические подходы при сочетании СКВ с АФС включают применение ГК, иммунодепрессантов, ГХК и ГИБП, а также обязательное использование антикоагулянтов [399, 408, 409].

В отечественной ревматологии подавляющее большинство исследований, посвященных изучению первичного и вторичного АФС, принадлежит Т. М. Решетняк. В своей докторской диссертации Т. М. Решетняк (1999 г.) на основании обследования и длительного наблюдения 280 больных с СКВ и 74 с ПАФС сформулировала, что классические биомаркеры АФС выявлялись у 57% больных СКВ, а достоверный АФС был верифицирован в 51% случаев [39].

Такие клинические проявления, как пурпура, дигитальный некроз и инфаркты ногтевого ложа были более характерны для больных СКВ с АФС, а поражение клапанного аппарата сердца чаще наблюдалось при ПАФС. Неврологические нарушения – мигрень и инсульты – в 1,5–2 раза чаще наблюдались при ПАФС. Анализ выживаемости позволил Т. М. Решетняк установить, что для ВАФС особенно глубокая тромбоцитопения при СКВ значительно ухудшает прогноз: в 43% летальных исходов у больных СКВ причиной смерти был АФС [40–43, 47]. Однако последующее крупное европейское исследование, основанное на 10-летнем наблюдении 1000 пациентов с АФС, позволило установить, что летальность как при ПАФС, так и при ВАФС с СКВ, была сходной и составила 6,8 и 7,1% соответственно [118].

Возможно, что различия пАФС и вАФС предопределены генетическими особенностями. Так, в работе М. Freitas и соавт. (2004 г.) наблюдалась ассоциация с аллелями, связанными с DR53-ass, у пациентов с пАФС по сравнению с вАФС [175]. В другом исследовании обнаружены различия в профилях HLA-DRB1 и HLA-DQB1 при первичном и вторичном АФС [227].

1.2.3. Клинико-лабораторные особенности СКВ с синдромом Шегрена

Синдром Шегрена (СШ) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией и дисфункцией экзокринных желез, что приводит к развитию сухости полости рта и глаз. Выделяют первичный СШ (ПСШ) или вторичный СШ (ВСШ), описываемые в контексте других аутоиммунных ревматических заболеваний – ревматоидного артрита, СКВ, системной склеродермии [71, 281, 344].

Первая публикация о развитии СШ при СКВ принадлежит J. Heaton и соавт. (1959 г.), которые предположили, что наличие СШ способствует более благоприятному, хроническому течению СКВ [200].

В ряде последующих исследований было подтверждено наличие особого клинического фенотипа СКВ с ВСШ с преобладанием в клинической картине поражения кожи и суставов и невысокой частотой поражения внутренних органов, в частности редким развитием нефрита и относительно благоприятным прогнозом [83, 311].

Эпидемиологические аспекты СКВ и ПСШ имеют как некоторые сходства, так различия. Так, соотношение женщин и мужчин при ПСШ составляет 20 : 1, в то время как при СКВ – в среднем 10 : 1, пик заболеваемости при ПСШ приходится на возраст 40–60 лет, при СКВ – 17–35 лет, распространенность ПСШ выше у белых, а ВСШ – у афроамериканцев [323].

В клинической картине СКВ и ПСШ обнаруживается много сходных симптомов, таких как лихорадка, утомляемость, увеличение лимфатических желез, фо-

тосенсибилизация, синдром Рейно, эритема, артралгии, неэрозивный симметричный полиартрит, миозит, гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, интерстициальный пневмонит, почечно-канальцевый ацидоз и поражение периферической нервной системы. Однако есть и существенные различия – так, полисерозит, гломерулонефрит и поражения ЦНС с развитием судорог и психоза при СКВ в сочетании с синдромом Шегрена наблюдаются значительно чаще, чем при ПСШ [107, 279, 382].

Поражение различных структур глаза наблюдается приблизительно у 30% больных СКВ, включая развитие сухого кератоконъюнктивита [127, 139, 387].

Установлено, что частота выявления ксеростомии у пациентов с ВСШ при СКВ значительно выше, чем при СКВ без СШ [224, 288, 301, 345].

Уао Q. и соавт. (2012 г.) проанализировали данные 444 пациентов с СКВ с наличием ВСШ и 2489 пациентов с СКВ без СШ [451].

Пациенты первой группы были значительно старше, у них отмечалась более высокая частота развития язвенного стоматита, выявления антител к SS-A/Ro и антител к SS-B/La; частота выявления антител к дсДНК была сопоставимой в обеих группах, а антитела к Sm антигену и аКЛ чаще выявлялись у пациентов с СКВ без СШ. При СКВ с СШ было более длительное течение болезни, реже наблюдались развитие гломерулонефрита, поражение ЦНС, но чаще интерстициальный пневмонит, канальцевый ацидоз, повышение сывороточного IgG и положительный ревматоидный фактор по сравнению с СКВ без СШ [449].

По некоторым данным, развитие СШ в большей степени ассоциируется с подострой кожной красной волчанкой, чем с наличием дискоидного поражения кожи [242], а частота развития коморбидных заболеваний при СШ значительно ниже, чем при СКВ [44, 67, 311, 362].

Хорошо известно, что пролиферация активированных В лимфоцитов играет ключевую роль в развитии как СКВ, так и СШ. Лимфоциты, плазмоциты и плазмобласты, активируя сигнальный механизм толл-подобных рецепторов (TLR), способствуют образованию лимфоидных герминантных центров в почках при СКВ, в слюнных и слезных железах при ПСШ.

Известно также, что в сыворотке крови и тканях больных СКВ и ПСШ обнаруживаются высокие концентрации ИФН I типа, что указывает на активацию регуляторных факторов (например, IRF8 и IRF9) и клеток врожденного иммунного ответа [111, 264, 344, 410, 417].

Генетическая предрасположенность ПСШ определяется подтипами аллелей HLA-DR и специфическим полиморфизмом генов, включая STAT4, IL-12A, TNIP1, IRF5, BLK и CXCR5 [368].

Антинуклеарный фактор, выявляемый методом непрямой иммунофлюоресценции на клетках Нер-2, обнаруживается практически с равной частотой (до 90% и выше) как при СКВ, так и при ПСШ, являясь ключевым диагностическим критерием обоих заболеваний. А частота выявления аутоантител к SS-A/Ro и к SS-B/La RoSSA при ПСШ составляет 90–60% соответственно [61, 109, 137, 164, 325, 432, 470].

1.3. Вклад российских ученых в изучении гетерогенности СКВ

Значительный вклад в изучении гетерогенности СКВ внесли российские ученые за период с 1967 по 2017 гг.

В Таблице 3 представлены основные тезисы их научных работ. В частности, исследование З. С. Алекберовой (1973 г.) посвящено изучению роли вирусной инфекции в развитии СКВ [3].

Гендерному диморфизму значимое внимание уделили М. Ю. Фаломеев (1984 г.) и Н. Г. Клюквина (2010 г.) [16, 54].

В работе В. А. Насоновой (1972 г.) представлена клиническая характеристика, варианты течения, степени активности СКВ [35]. М. М. Иванова. (1984 г.) и И. Е. Тареева (1976 г.) значимую часть жизни посвятили изучению ВН и стали несомненными лидерами в диагностике и лечении этого сложного фенотипа СКВ [12, 51].

Тачмурадова М. Р (1984 г.) впервые изучила синдром Рейно и синдром Шегрена у пациентов с СКВ [52].

Таблица 3 – Работы российских ученых по СКВ за период с 1967 по 2017 гг.

<i>n</i>	<i>Авторы исследования</i>	<i>Название</i>	<i>Год</i>	<i>Количество включенных пациентов</i>	<i>Результаты</i>
1	2	3	4	5	6
1.	Насонова В. А.	Системная красная волчанка (Критерии диагностики и клинические варианты течения) [35]	1967	200	Впервые описаны критерии диагноза СКВ, варианты течения заболевания (острое, подострое, хроническое), определены «подавляющая» и «поддерживающая» дозы ГК
2.	Тареева И. Е.	Волчаночный нефрит [51]	1976.	230 пациентов с ВН	Впервые описаны клинические варианты поражения почек при СКВ: хронический активный ВН с нефротическим синдромом, хронически активный ВН без нефротического синдрома, но с выраженным мочевым синдромом, латентный (неактивный) нефрит при СКВ и волчаночный нефросклероз
3.	Алекберова З. С.	Материалы к вирусной этиологии системной красной волчанки (Клинико-иммунологическое, вирусологическое и электронно-микроскопическое исследование) [3]	1973	100	Исследована роль вирусной этиологии в развитии СКВ
4.	Иванова М. М.	Патогенетическая терапия, реабилитация и прогноз больных СКВ с преимущественным поражением почек [12]	1984	470 за период с 1958 по 1983 гг.	Оценка 10-летней выживаемости в различных группах пациентов с ВН. Разработаны варианты терапии ВН с применением пульс-терапии и цитостатиков.
5.	Фоломеев М. Ю	Особенности СКВ у мужчин [54]	1984	69	Представлены клинико-иммунологические особенности СКВ у мужчин. Изучено нарушение эстроген-андрогенного баланса со снижением уровня тестостерона и относительным повышением эстрадиола у мужчин с СКВ.
6.	Тачмурадова М. Р.	Синдромы Рейно и Шегрена в клинике СКВ [52]	1984	96 больных с СКВ, 27 – с синдромом Рейно, 27 – с синдромом Рейно и синдромом Шегрена, 25 СКВ	Выявлена частота развития синдрома Шегрена и синдрома Рейно у пациентов с СКВ. Установлена склонность к доброкачественному, хроническому течению заболевания у пациентов с сочетанием СКВ с синдромом Шегрена
7.	Расулов У. Р.	Особенности клинического течения диффузных болезней соединительной ткани (СКВ и ССД) в условиях Таджикистана [38]	1990	–	Изучены особенности течения СКВ у таджиков по сравнению с русскими. Отмечено преобладание среди клинических признаков суставного, кожного и кардиального синдромов, высокая частота выявления гепатомегалии и поражения ЖКТ по сравнению с русскими и крайне редкое развитие ВН
8.	Решетняк Т. М.	Клиническое значение тромбоцитопении при СКВ с АФС [43]	1994	СКВ и АФС – 79, СКВ – 21. Всего 100.	Выделен субтип СКВ в сочетании с АФС и тромбоцитопенией, с описанием клинических проявлений, исхода и рекомендациями по терапии
9.	Лила А. М.	Клинико-иммунологические особенности течения анемии и некоторых гемабластозов у больных РА и СКВ [26]	1998	498 пациентов: 283 с РА, 86 с СКВ. 115 – контрольная группа	Изучена частота гематологических нарушений у больных СКВ: Определена структура анемического синдрома у больных СКВ Выявлена частота развития гемобластозов и осложнений цитостатической терапии
10.	Лучихина Е. Л.	Анализ структуры летальных исходов при СКВ [30]	1998	228	Выявлены основные причинами летальных исходов при СКВ за 40-летний период (с 1958 по 1997 гг.), показаны изменения в структуре причин смерти при СКВ

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
11.	Алекберова З. С., Насонова В. А., Решетняк Т. М., Цигланидзе В. Г.	Особенности СКВ у русских и грузин [2]	2000	87 грузин и 88 русских пациентов с СКВ	Выявлены существенные различия в течении СКВ у русских и грузин. Среди клинических проявлений СКВ у грузин чаще встречалась гектическая лихорадка, развитие ВН. У русских преобладал хронический вариант течения заболевания
12.	Черных Т. М.	Клинико-эпидемиологические особенности ревматических заболеваний: закономерности эволюции и прогноз на модели Воронежского региона [56]	2001	412	Представлены данные о распространенности и характере течения и клинических проявлений СКВ в структуре диффузных болезней соединительной ткани в Воронежском регионе
13.	Оттева Э. Н.	Современное течение и лечение СКВ (по материалам Хабаровского края) [37]	2002	104	Выявлены особенности течения и клинические особенности СКВ в условиях Хабаровского края. Представлены данные о высокой эффективности синхронной интенсивной терапии
14.	Тарасова И. А.	Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода СКВ [50]	2003	154	Впервые проведена оценка повреждений органов при СКВ с помощью индекса SLICC. Представлены данные о корреляции ИП SLICC с высокой активностью и исходами СКВ
15.	Жорняк А. П.	Деформирующая артропатия кистей (синдром Жаку) и асептические некрозы костей при СКВ [11]	2004	235	Представлены данные об особенностях поражения опорно-двигательного аппарата при СКВ. Выявлена ассоциация формирования асептических некрозов костей при СКВ с проявлениями генерализованного васкулита, наличием высокой активности СКВ в дебюте.
16	Ключникова Е. П.	Особенности течения и предикторы рецидивов СКВ [19]	2004	213 пациенток с СКВ нефро-ревматологического отделения краевой клинической больницы г. Красноярск	Выявлена частота развития обострений СКВ и влияние на прогноз в течение первых трех лет заболевания. Определены ведущие причины провоцирующие обострения. Представлены предикторы рецидивирующе-ремиттирующего течения СКВ
17.	Клюквина Н. Г.	СКВ у мужчин: клиника, течение, исходы [16]	2010	146	Представлена клинико-лабораторная характеристика СКВ у мужчин. Выявлена высокая частота развития поражение жизненно важных органов (почек и центральной нервной системы) и высокий риск развития АФС. Выявлены предикторы неблагоприятного прогноза
18.	Лисицына Т. А.	Психические расстройства у больных РА и СКВ [27]	2014	180 пациентов с СКВ и 125 пациентов с РА	Представлен спектр психических расстройств у больных СКВ, установлено, что высокая воспалительная активность заболевания у больных СКВ ассоциируется с большой депрессией и делирием. Представлены рекомендации по персонализированной комплексной терапии психических расстройств при СКВ
19.	Шадуро Д. В.	СКВ: иммунный статус, эндоксин-связывающие факторы и эпидемиологические особенности в республике Крым [58]	2017	107 пациентов с СКВ и 40 здоровых	Представлены данные по распространенности и заболеваемости СКВ в Республике Крым

Особенности течения СКВ в сочетании с тромбоцитопенией и АФС выявлены в работе Т. М. Решетняк (1994 г.) [43].

Исследование, проведенное А. М. Лиля в 1998 г., посвящено изучению клинико-иммунологическим особенностям течения анемии и некоторых гемобластозов у больных СКВ [26].

Лучихина Е. Л. (1998 г.) под руководством М. М. Ивановой впервые представила структуру летальных исходов при СКВ [30].

Практически две работы вышли одновременно и были посвящены необратимыми повреждениям органов при СКВ и ИП SLICC: И. А. Тарасова (2003 г.) и А. П. Жорняк (2004 г.) [11, 50].

Этническую гетерогенность СКВ у таджиков и грузин по сравнению с русскими изучили У. Р. Расулов (1990 г.) и З. С. Алекберова (2001 г.) [2, 38]. Э. Н. Оттева (2002 г.), Т. М. Черных (2001 г.) и Д. В. Шадуро (2017 г.) представили гетерогенность СКВ в зависимости от региона проживания пациентов: в Хабаровском крае, Воронежской области и Крыму [37, 56, 58].

Ключникова Е. П. (2004 г.) изучила предикторы обострений у пациентов СКВ в Красноярском крае [19].

Лисицына Т. А. (2013 г.) установила связь СКВ с психическими расстройствами преимущественно тревожно-депрессивного спектра [27].

Все эти работы внесли очень значимый вклад в развитие современной ревматологии и оптимизации мониторинга и терапии пациентов с СКВ в Российской Федерации.

1.4. Исследования качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ) у пациентов с СКВ

В течение многих столетий главной целью врача было уменьшение страданий и продление жизни больного человека, а девизом – слова великого русского врача, профессора Военно-медицинской академии и ученого XIX века С. П. Боткина, что надо «лечить больного, а не болезнь». В современном мире достижения

фармакологии, молекулярной биологии и генетики позволяют вылечить или перевести в ремиссию многие ранее неизлечимые болезни, поэтому слова великого русского врача зазвучали в новой интерпретации – в виде принятия концепции новой цели терапии улучшения качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), больного человека [36]. Новик А. А. (2007 г.) дает следующее определение качества жизни, связанного со здоровьем: «это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии». В связи с этим качество жизни, связанное со здоровьем, является или основной или дополнительной целью лечения любого пациента, в том числе и пациента с СКВ.

В основе методологии исследования КЖСЗ лежит использование различных специально созданных опросников, которые должны охватывать все параметры здоровья (т. е. быть универсальными), при этом они должны четко определять индивидуальные уровни здоровья каждого из респондентов (быть надежными), реагировать на клинически значимые изменения состояния здоровья пациентов (быть чувствительными), а также быть стандартизованными, оценочными, краткими и простыми в использовании [4, 5, 36].

Исследования КЖСЗ у пациентов с СКВ начали проводиться с конца 80-х годов прошлого века, и практически с этого времени ведется поиск оптимального опросника, позволяющего более объективно оценивать КЖСЗ у пациентов с СКВ. До начала 2000-х гг. активно использовались общие опросники, которые применяются и при других заболеваниях, но не содержат шкалы, специфичной для СКВ, такие как: MHAQ, QOL-S, AIMS-2, SIP, WHOQol-Bref, EQ-5D, SF-20 [59, 95, 112, 115, 188, 199, 253, 341, 447].

В 1997 г. Т. Stoll и соавт. [396] доказали хорошие психометрические свойства опросника Short form Medical Outcomes Study (MOS SF-36) при использовании у пациентов с СКВ, который с этого момента на многие годы занял главенствующее место при изучении КЖСЗ у пациентов с СКВ, в том числе и при проведении РКИ Schiffenbauer J. и соавт. [371]. Русскоязычная версия опросника SF-36 хорошо изу-

чена в работах В. Н. Амирджановой и соавт., подтверждены надежность, валидность и чувствительность опросника к изменениям, определены популяционные данные показателей КЖСЗ жителей г. Санкт-Петербурга и Москвы [5, 6]. Он состоит из 36 вопросов, распределенных по 8 шкалам, включающих оценку жизнеспособности, социального и эмоционального функционирования и психологического здоровья, что крайне важно для пациентов СКВ. В то же время 4 шкалы отражают физическое состояние пациента: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, шкала боли и общего состояния здоровья. Опросник прост в использовании и обладает хорошими психометрическими свойствами [411, 413].

Однако очевидно, что общие опросники не затрагивают тех сфер жизни пациента, нарушения которых могут наблюдаться при СКВ: неготовность пациента к непредсказуемости заболевания, проблема выраженной усталости, необходимость в социальной поддержке и поддержке близкими, недопонимание проблем пациента окружающими его людьми, выраженный, прогрессирующий эмоциональный стресс, нарушение жизненных планов и связанное с этим чувство неполноценности и потери себя, финансовое бремя и др. [158, 443]. Недавно проведенный метаанализ 68 работ, посвященных исследованию КЖСЗ у пациентов с СКВ, несколько расширяет эти проблемы, уделяя значительное место изменению внешности пациента, нарастанию когнитивных расстройств, фатальной зависимости от окружающих людей, особенно в периоды обострений, и боязни планирования семьи, значимой усталости, развитию тревожно-депрессивных расстройств, нарушением эмоциональной и интимной сфер, изменению доходов, приводящих к потере своего социально-экономического статуса [207].

В этой связи, начиная с 2000 г., предпринимаются попытки создания опросников для оценки КЖСЗ специально для пациентов с СКВ, восемь из которых уже валидированы: SLE Symptom checklist (SSC, 2003 г.), SLEQoL (2005 г.), LupusQoL (2007 г.), L-QoL (2009 г.), LupusPRO (2012 г.), Lupus Impact Tracker (LIT, 2016 г.) [152, 192, 218, 221, 258, 284]. Наибольший интерес из всех специфических опрос-

ников представляет собой опросник LUPUS QUALITY OF LIFE (LupusQoL), разработанный К. McElhone и соавт. в 2007 г. совместно с Corporate Translation, Inc. Культурная и языковая адаптация опросника осуществлена на 77 языках в 51 стране мира [284].

После проведения культурной и языковой адаптации (Corporate Translation, Inc) хорошие психометрические свойства русскоязычной версии опросника подтверждены в 2018 г. при изучении КЖСЗ у 328 пациентов с СКВ ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой [7]. В результате этой работы опросник LupusQoL был рекомендован для оценки КЖСЗ у русскоязычных пациентов с СКВ.

Опросник LupusQoL состоит из 8 шкал: physical health (физическое здоровье); emotional health (эмоциональное здоровье); body image – образ тела (оценка пациентом своего тела и восприятия его другими); pain (боль); planning (планирование); fatigue (усталость); intimate relationships (интимные отношения); burden to others (зависимость от других людей). Ответы на вопросы смоделированы по пятибалльной шкале Ликерта (0 – «Постоянно»; 1 – «Почти всегда»; 2 – «Достаточно часто»; 3 – «Изредка»; 4 – «Никогда»). Средняя оценка преобразуется в баллы от 0 (наихудшее КЖСЗ) до 100 (наилучшее КЖСЗ) путем деления на 4, а затем умножением на 100. Оценка по каждой из 8 шкал может быть получена при ответе респондентом на не менее 50% вопросов. На сайте <https://lifesciences.rws.com/lupusqol> можно ознакомиться со всеми материалами, касающимися данного опросника. Разработка такого значимого количества инструментов для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ весьма позитивна, поскольку дает возможность разносторонне оценить проблемы пациента и использовать при различных целях разные опросники.

В 2011 г. исследователи Z. Touma и соавт. [418] из клиники Торонто поставили перед собой задачу оценить взаимозаменяемость и взаимодополняемость двух опросников: LupusQoL и SF-36 у 41 пациента с СКВ в течение 12 месяцев наблюдения. Были получены крайне интересные результаты. Так, между сопоставимыми шкалами обоих опросников «Физическое функционирование» и «Физическое здоровье»; «Роль эмоциональное функционирование» и «Эмоциональное здоровье»; между шкалами «Боль»; шкалой опросника LupusQoL

«Усталость» и шкалой опросника SF-36 «Жизнеспособность» была выявлена высокая корреляционная связь. Несопоставимые шкалы опросника LupusQoL «Образ тела» и «Планирование» коррелировали с ментальным компонентом здоровья опросника SF 36; шкала «Интимные отношения» – с физическим компонентом здоровья; шкала «Зависимость от других» – с ментальным компонентом здоровья. Авторы делают вывод, что оба опросника можно использовать для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ. Вместе с тем они оговаривают, что опросник SF 36 лучше всего использовать при сравнении данных КЖСЗ пациентов с СКВ с популяционными нормами или данными КЖСЗ при других заболеваниях, в то время как LupusQoL лучше использовать для оценки динамических изменений внутри самой группы пациентов с СКВ.

Проведенное Воробьевой Л. Д и соавт. в 2018 г. одномоментное сравнительное исследование КЖСЗ у 328 пациентов с СКВ при использовании опросников LupusQoL и SF-36 показало, что сопоставимые шкалы опросников также высоко коррелировали между собой [10].

В отличие от результатов исследования Z. Touma и соавт. (2011 г.), в этой работе было установлено, что такие шкалы, как «Планирование», «Интимные отношения», «Образ тела» и «Зависимость от других людей» коррелировали с высокой активностью СКВ [10].

В большинство исследований с применением опросника SF 3 отмечено низкое КЖСЗ у пациентов с СКВ по сравнению с популяционной нормой [7].

По данным А. Friedman и соавт. у пациентов с СКВ отмечаются достаточно низкие показатели по суммарным шкалам физического и психического компонентов здоровья по сравнению с популяционной нормой в США, даже при наличии низкой активности заболевания [176].

При сравнении КЖСЗ пациентов с СКВ с другими ревматическими заболеваниями было установлено, что оно значительно хуже, чем у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, фибромиалгией, ревматоидным артритом, болезнью Шегрена, а также синдромом иммунодефицита человека [104, 112, 283].

1.4.1. Влияние пола и возраста на КЖСЗ пациентов с СКВ.

Данные по исследованию влияния пола и возраста пациента с СКВ на КЖСЗ весьма противоречивы. Так, М. Krasselt и соавт. [244], А. Kiani и соавт. [232] не выявили различий в КЖСЗ между пациентами мужского и женского пола. Однако М. Krasselt и соавт. отмечают, что при ответе на вопросы женщины занижают баллы, связанные с болью, что может быть обусловлено тем, что женщины более адаптированы к ней, или с тем, что у мужчин наблюдается более серьезная физическая нагрузка.

При исследовании КЖСЗ у 122 мужчин и 1681 женщины М. Jolly и соавт. (2019 г.) установили, что именно у женщин было более низкое КЖСЗ по шкалам боли, физического здоровья и когнитивным нарушениям, а у мужчин было нарушено социальное функционирование; авторы объясняли это меньшей психологической поддержкой мужчин [219]. В ряде работ отмечено, что у пациентов более старшего возраста (после 45 лет) отмечается снижение КЖСЗ по шкалам физического и ролевого эмоционального функционирования, боли и суммарного ментального компонента по опроснику SF 36 [93, 234, 427].

В то же время значительное снижение КЖСЗ выявлено и в самой молодой группе пациентов в возрасте 18–24 лет. Авторы отмечают, что это было связано с боязнью невозможности получения образования, осуществления карьерного роста, трудностей с поисками партнера, с изменениями внешности, которые в молодом возрасте часто воспринимаются фатально [92, 285, 356].

1.4.2. Зависимость КЖСЗ от этнической принадлежности пациентов и социально-экономических факторов

Практически во всех исследованиях, посвященных изучению КЖСЗ, пациенты с СКВ принадлежали разным этническим группам. Так А. Friedman и соавт. (1999 г.) провели исследование КЖСЗ с использованием опросника SF-36 в когорте LUMINA, состоящей из 25 испанцев, 124 афроамериканцев и 150 белых пациентов с СКВ [176]. Было выявлено, что психологическое здоровье в одинаковой степени страдает у всех пациентов с СКВ. Однако физическое функционирование было

хуже у испанцев и афроамериканцев по сравнению с белыми. Снижение «Физического функционирования», в значительной степени, было связано с усталостью, болью, нейрокогнитивной дисфункцией, наличием необратимых повреждений органов и беспомощностью. У испанцев «Физическое функционирование» ассоциировалась с активностью СКВ (по индексу активности SLAM), ИП SLICC и беспомощностью, тогда как у афроамериканцев была более тесная связь с возрастом и титрами антител к дсДНК. Thumboo. J. и соавт. (2001 г.) не выявили различий в КЖСЗ китайцев, малайцев и индусов [412].

Многие авторы считают, что различия КЖСЗ между этническими группами обусловлены социально-экономическими факторами. В то же время в части исследований показано, что плохое КЖСЗ у лиц некавказоидных этнических групп связано как с низким социально-экономическим статусом, так и с более высокой активностью заболевания и НПО [376]. В частности, плохое КЖСЗ у лиц некавказоидных рас ассоциировалось с высокой активностью СКВ, острым течением заболевания, отсутствием медицинского страхования, с беспомощностью. Наоборот, у защищенной группы пациентов (с более высоким доходом, большей социальной поддержкой, наличием высшего образования и низкой активностью заболевания) не было характерно плохого КЖСЗ по шкале психического здоровья. Хотя многие исследования показали взаимосвязь между физическим, психическим здоровьем и этнической принадлежностью, некоторые данные позволяют предположить, что социально-экономические факторы, а не только этническая принадлежность, связаны с КЖСЗ больных СКВ. [80, 270, 293, 445]. A. Barnado и соавт. (2018 г.), сравнивая когорты 89 пациентов с СКВ субэтнической группы в составе афроамериканцев США (Галлаха) и 37 соответствующих контрольных групп афроамериканского населения, установили, что у пациентов Галлаха был достоверно более низкий компонент физического здоровья, на уровень которого не оказывали влияния ни клинические проявления СКВ, ни длительность заболевания, ни НПО [89]. Психическое здоровье при этом было сопоставимым в обеих группах. Авторы пришли к выводу, что отсутствие влияния СКВ на КЖСЗ может быть связано с уникальными

этническими особенностями поддержки пациентов с СКВ в группе Галлаха. В перекрестном исследовании 578 афроамериканских женщин, принимающих участие в другом проекте, установлена связь между расовой дискриминацией, течением СКВ и совокупным ущербом от болезни [124].

1.4.3. Взаимосвязь качества жизни, связанного со здоровьем с активностью СКВ и необратимыми повреждениями органов

Проведенный У. Shi и соавт. (2020 г.) метаанализ литературных источников за период с 1997 по 2019 гг., показал, что применение опросников SF 36, EQ-5D, LupusQol и LupusPro при оценке влияния активности СКВ и НПО на КЖСЗ демонстрирует неоднозначные результаты [385]. В тоже время при использовании опросника LupusQol с участием 185 пациентов с СКВ из США было обнаружено, что все 8 шкал опросника обратно коррелируют с активностью заболевания и повреждением органов, при этом коэффициент корреляции варьировал от минус 0,26 до минус 0,05 и от минус 0,22 до минус 0,08 соответственно [220]. Эти данные подтверждают результаты другого исследования КЖСЗ у 322 британских пациентов с СКВ [286]. В исследовании Т. А. Лисицыной и соавт. (2014 г.) было установлено, что при использовании опросника EQ-5D низкое КЖСЗ коррелировало с высокой степенью активности (SLEDAI \geq 10 баллов) и с необратимыми повреждениями органов (ИП SLICC $>$ 2 баллов) [27].

1.4.4. Влияние усталости на КЖСЗ пациентов с СКВ

Известно, что от 51% до 90% пациентов с СКВ предъявляют жалобы на усталость [65, 76, 335]. Усталость, по определению Т. А. Лисицыной и соавт., воспринимается «как стойкое ощущение потери сил, утраты энергии, утомления и изнеможения» [27–29]. Стабильная усталость усиливается после небольших физических или психических нагрузок и не уменьшается после отдыха или ночного сна. По данным многочисленных исследований, усталость, которая присуща больным СКВ, значительно нарушает повседневную жизнь пациента и тем самым КЖСЗ [85,

116, 398, 430]. Sterling и соавт. (2014 г.) показали, что усталость ухудшает эмоциональное, когнитивное, профессиональное и социальное функционирование и тем самым влияет на КЖСЗ пациента с СКВ [394]. Усталость также влияет на сон, усиливает боль, отягощает тревожные и депрессивные расстройства [154].

Однако усталость у пациентов с СКВ по-прежнему остается плохо изученной проблемой [87].

Для объективизации усталости используется шкала Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT— Fatigue scale, которая была рекомендована для пациентов с СКВ в 2011 г. [241, 250].

Ряд исследователей считает, что усталость в большей мере связана с тревожно-депрессивными расстройствами, стрессом и болью, нежели с активностью СКВ [76, 79]. В то же время в ряде исследований установлена связь усталости с активностью СКВ [8, 289, 331, 334, 423].

1.4.5. Взаимосвязь расстройств тревожно-депрессивного спектра и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ

Нарушение психического здоровья пациентов с СКВ, в основном за счет расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) (тревожного расстройства, депрессивного расстройства и развития тревожной депрессии), оказывает значительное влияние на КЖСЗ. По данным Т. А. Лисицыной и соавт. (2014 г.) у 74,5% пациентов с СКВ наблюдались тревожно-депрессивные расстройства, которые усиливали восприятие боли, усугубляли усталость, приводили к снижению КЖСЗ по сравнению с больными без таких расстройств [27]. По данным различных зарубежных исследователей, депрессивные расстройства при СКВ выявляются с частотой от 17% до 75% случаев пациентов с СКВ [318, 343]. Исследование 170 пациентов с СКВ и 210 добровольцев, проведенное Shen и соавт. [384] в 2014 году в Китае, показало, что на КЖСЗ негативно влияют, главным образом, активность болезни, тревожное и депрессивное расстройство. Данные других работ, наоборот, подчеркивают связь низкого КЖСЗ с тревожно-депрессивными расстройствами [460]. Tay S.

и соавт. (2015 г.) у 110 больных СКВ по сравнению со 110 здоровыми добровольцами выявили по шкале HADS тревожное расстройство у 40,9% против 21,8%, и депрессивное расстройство у 15,5% против 6,4% [407]. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что развитие тревожного расстройства ассоциировалось с индексом активности SLEDAI 2K, отсутствием применения в лечении данных пациентов ингибиторов кальциневрина и циклофосфана. Отвечая на вопрос, являются ли депрессивные расстройства результатом плохого контроля заболевания, E. Vachen и соавт. (2009 г.), P. Panopalis и соавт. (2008 г.) приводят доводы в пользу того, что депрессия связана как с активностью СКВ, так и с условием приверженности к лечению [81, 321].

По данным A. Knight и соавт. (2014–2015 гг.) депрессия не коррелирует с длительностью СКВ и наличием ВН, а зависит от плохого контроля активности заболевания [236, 237].

Пациенты неевропеоидной расы подвержены более высокому риску развития депрессивных симптомов, чем пациенты европеоидной расы. По результатам проведенного исследования с участием 163 афроамериканцев и 180 белых пациентов с СКВ, E. Vina и соавт. (2015 г.) выявили, что 56% афроамериканцев по сравнению с 32,8% белыми ощущали по отношению к себе дискриминацию с более высокой частотой развития депрессивного расстройства средней или выраженной степени; при этом социально-экономические факторы, активность заболевания и НПО не влияли на выраженность депрессивных расстройств у этих пациентов [435].

* * *

Обобщая вышеизложенное, необходимо отметить, что гетерогенность СКВ на сегодняшний день – это всеобъемлющее понятие, которое включает в себя не только само наличие различных клинико-иммунологических фенотипов заболевания, но и их изменчивость в пределах рас, этнических групп, различных социально-экономических условий жизни пациентов. Знание этих особенностей СКВ, заключающееся в понимании закономерностей течения заболевания, структуры возможных НПО, факторов, ухудшающих КЖСЗ, в своевременном выявлении усталости

и тревожно-депрессивных расстройств будет способствовать улучшению эффективности терапии пациентов с СКВ, а также улучшению отдаленного прогноза и сохранению КЖСЗ. Более глубокое понимание гетерогенности СКВ будет способствовать достижению стратегических целей XXI века – улучшению ранней диагностики заболевания и разработке персонифицированного подхода к лечению таких пациентов.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии (руководитель лаборатории – профессор, д. м. н. С. К. Соловьев) ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в соответствии с научными темами: «Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта, Ренессанс» (тема № 377), утвержденной Федеральным агентством научных организаций (регистрационный номер 0514-2016-0024); «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (тема № 395), утвержденной Министерством науки и высшего образования (регистрационный номер 0514-2019-0013), и на основании договоров о научном сотрудничестве между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, НАО КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова и Национальным центром кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова от 2015 г.

Дизайн исследования и используемые методы обследования одобрены Локальным Этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2012 г. (протокол № 17 от 06.06.2012), в 2017 г. (протокол № 3 от 02.02.2017) и в 2020 г. (протокол № 20 от 17.12. 2020)

2.1. Общая характеристика больных с СКВ, включенных в исследование

В настоящей работе представлены социально-демографические особенности, гетерогенность клинико-иммунологических проявлений, программ терапии и КЖСЗ 1102 пациентов с СКВ трех стран: РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан. Все пациенты проходили стационарное лечение, соответственно, в трех клинических центрах: ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, клинике внутренних болезней НАО КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова, Национальном центре кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова – в период с 2013 по 2020 гг., и включались в исследование при условии соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения.

Критерии включения:

- 1) мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше;

2) диагноз СКВ, верифицированный согласно классификационным критериям SLICC 2012 г. [328]. Условием постановки диагноза СКВ являлось наличие минимум 4 критериев, с обязательным присутствием одного клинического и одного иммунологического критерия, что исключало возможность диагностических ошибок (Приложение А);

3) наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании (Приложение Б);

4) знание русского языка на базовом уровне.

Критерии исключения:

1) отсутствие достоверной СКВ;

2) возраст младше 18 лет;

3) отказ от подписания информированного согласия;

4) знание русского языка ниже базового уровня.

Общая характеристика пациентов с СКВ, включенных в исследование, представлена в Таблице 4.

Среди 1102 обследованных пациентов преобладали лица женского пола 1019 человек (92%), преимущественно молодого возраста в среднем $34,6 \pm 11,8$ лет, со средней длительностью заболевания 4 [1; 9] года. Соотношение мужчин к женщинам составило 1 : 12 человек.

Среди включенных в исследование 48% были киргизы, 33% – русские и 7% – казахи, к другим национальностям относилось 12% пациентов с СКВ.

Среди обследованных пациентов преобладали лица со средним специальным образованием – 604 (55%) человек, не работающие по разным причинам – 557 (51%) человек, не имеющие установленной группы инвалидности – 680 (62%) человек.

На момент включения в исследование активность СКВ по индексу SLEDAI 2К была в среднем высокой и составила $13,23 \pm 8,74$ балла, необратимые повреждения органов выявлены у 39% из 1102 пациентов с СКВ, индекс повреждения SLICC в среднем по группе был относительно невысокий $1,36 \pm 0,82$ балла.

Таблица 4 – Характеристика пациентов с СКВ, включенных в исследование в РФ, Киргизской республике и республике Казахстан (n = 1102)

<i>Признаки</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Пол		
– мужчины	83	8
– женщины	1019	92
М/Ж	1/12	
Национальность:		
– русские	362	33
– киргизы	531	48
– казахи	81	7
– другие	128	12
Характер течения СКВ по началу заболевания (по В. А. Насоновой):		
– острое	370	34
– подострое	329	30
– хроническое	403	36
АФС n, %	79	7
Синдром Шегрена	44	4
Социальный статус высшее образование	470	43
– среднее специальное образование	604	55
– работающие	361	33
– без работы	557	51
– инвалиды I-II-III групп	422	38
Возраст больных (M ± SD), годы:	34,6±11,8	
Длительность болезни (Me [Q25; Q75]), годы	4 [1;9]	
Индекс SLEDAI2K (M ± SD), балл	13,23±8,74	
ИП (SLICC/ACR) (M ± SD), балл	1,36±0,82	

Одинаково часто встречался острый (в 34% случаев) и хронический (в 36% случаев) варианты течения СКВ по классификации В. А. Насоновой. У 79 (7%) из 1102 пациентов было сочетание СКВ с АФС, который устанавливался с использованием международных (сиднейских) диагностических критериев [291].

Синдром Шегрена был выявлен у 44 (4%) из 1102 пациентов на основании российских критериев 2001 г. [33]. Пациентам Киргизии и Казахстана обследование на наличие сопутствующего сухого синдрома не проводилось. В Республике Казахстан также не проводили верификацию АФС.

Все пациенты, включенные в исследование, строго соответствовали классификационным критериям SLICC/ACR 2012 г. Частота выявления клинических и

иммунологических признаков СКВ, входящих в эти критерии на основании анализа анамнеза пациентов и их текущего статуса, представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Частота встречаемости классификационных критериев СКВ (SLICC 2012 г.) за весь период болезни у пациентов РФ, Киргизской республики и республики Казахстан

Критерий	РФ ¹ (n = 400)		Киргизская респуб- лика ² (n = 600)		χ^2 ; P ¹⁻² ; ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казах- стан ³ (n = 102)		χ^2 ; P ¹⁻³ ; ОШ [95%-й ДИ]
	n	%	N	%		n	%	
Острое, активное поражение кожи	244	61	313	52	7,6; 0,007 1,4 [1,1–1,85]	94	92	35,8; 0,0001 0,1 [0,06–0,28]
Хроническое поражение кожи	107	48	113	19	8,7; 0,003 1,6 [1,2–2,1]	61	59	39,8; 0,0001 0,24 [0,15–0,38]
Язвы слизистых оболочек	132	33	225	33	–	61	59	24,7; 0,0001 0,33 [0,21–0,51]
Нерубцовая алопеция	50	13	402	59	287; 0,0001 0,07 [0,05–0,09]	85	83	207; 0,0001 0,02 [0,01–0,05]
Артрит	352	88	286	42	169; 0,0001 8,0 [5,7–11,3]	95	93	–
Серозит	155	39	297	43	–	35	34	–
Люпус-нефрит	192	48	260	38	–	47	46	–
Нейропсихические нарушения	52	15	142	24	17; 0,0001 0,48 [0,34–0,68]	13	12	–
Гемолитическая анемия	40	10	26	4	12,5; 0,0006 2,4 [1,4–4,1]	54	53	98,4; 0,0001 0,09 [0,06–0,16]
Лейкопения / лимфопения	157	39	157	26	19; 0,0001 1,8 [1,3–2,3]	55	54	6,2; 0,01 0,57 [0,37–0,88]
Тромбоцитопения	114	28	25	4	118; 0,0001 9,1 [5,8–14,4]	35	34	–
<i>Среднее число клинических критериев на 1 пациента с СКВ (M ± SD)*</i>	3,5±1,6		3,82±1,2		–	6,34±1,96		0,0001
Положительный АНФ	400	100	326	48	251; 0,0001 1,8 [1,7–1,9]	95	93	–
Положительные антитела к дсДНК	400	100	326	48	251; 0,0001 1,8 [1,7–1,9]	88	86	–
Положительные антитела к антигену Смита	37	9	218	32	92,6; 0,0001 0,17 [0,12–0,26]	6	5	–
Положительные антифосфолипидные антитела	96	24	52	9	44,7; 0,0001 3,3 [2,3–4,7]	9	8	11,3; 0,0001 3,2 [1,6–6,7]
Низкий комплемент	168	42	303	44	–	13	12	32,3; 0,0001 5,4 [2,8–10,2]
Изолированная положительная проба Кумбса	46	12	8	1	1,13; 0,0001 1,5 [0,6–3,34]	8	7	–
<i>Среднее число иммунологических критериев на 1 пациента с СКВ (M ± SD)*</i>	2,1±0,9		2,2±1,0		–	2,2±0,7		–

Примечание – достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), р – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, * – разница числа иммунологических и клинических критериев между группами вычислялась при использовании межгруппового сравнения Манна – Уитни

В РФ и Киргизской республике среднее число клинических критериев SLICC/ACR 2012 г. составило 3,5±1,6 и 3,82±1,2 и иммунологических – 2,1±0,9 и

2,2±1,0, соответственно, при необходимости наличия 4 критериев, один из которых должен быть иммунологическим, один – клиническим.

У пациентов республики Казахстан число клинических критериев за период болезни было больше 6,34±1,96 ($p < 0,0001$), а количество иммунологических критериев не различалось с пациентами РФ и Киргизской республики.

Поражение кожи острое и хроническое, язвы слизистых оболочек, нерубцовая алопеция, гемолитическая анемия и лейкопения чаще встречались у пациентов республики Казахстан по сравнению с пациентами РФ (p от 0,01 до 0,0001). Особенностью азиатских когорт было значимое количество нерубцовой алопеции, которая у киргизских пациентов выявлялась в 69% случаев, а у казахских – в 83% случаев по сравнению с российскими пациентами, у которых этот признак наблюдался лишь у 13% пациентов ($p < 0,0001$). В киргизской когорте чаще развивались ($p < 0,0001$) нейropsychические проявления СКВ у 24% пациентов, чем у пациентов РФ (15%) и республики Казахстан (12%), соответственно. Полисерозит практически одинаково часто наблюдался во всех когортах, артрит диагностировался реже у пациентов Киргизии в 42% случаев.

Частота выявления позитивного АНФ (100%), антител к дсДНК, положительных антифосфолипидных антител (24%), низкого содержания комплемента (42%) и изолированной положительной пробы Кумбса была выше у пациентов РФ ($p < 0,0001$). В то же время антитела к антигену Смита достоверно чаще выявлялись у пациентов Киргизской республики (в 32% случаев).

2.2. Методы исследования

Обследование пациентов с СКВ во всех трех странах проводилось по единой методике. Тщательно собирались: анамнез с указанием возможного фактора, предшествующего развитию болезни; характеристика клинических проявлений дебюта заболевания; информация о количестве обострений и госпитализаций за период болезни, проводимой терапии, а также социально-демографические данные пациентов. Состояние пациента с СКВ оценивалось согласно рекомендациям EULAR 2010

и включало определение активности заболевания, наличия необратимых поврежденных органов и систем и КЖСЗ [304].

2.2.1. Клиническое обследование пациентов с СКВ

Активность СКВ оценивалась на момент поступления в клинику с помощью индекса SLEDAI2K [91, 181]. Учитывались 16 клинических и 8 лабораторных признаков СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 дней, предшествующих осмотру, значимость каждого из этих признаков определялась в баллах от 1 до 8. Максимально возможное значение SLEDAI2K составляло 105 баллов (Приложение В).

Определялись 4 степени активности СКВ по SLEDAI2K: активность отсутствовала (при SLEDAI2K 0 баллов), низкая активность (при SLEDAI2K от 1 до 5 баллов), средняя степень активности (при SLEDAI2K от 6 до 10 баллов), высокая степень активности (при SLEDAI2K от 11 до 19 баллов) и очень высокая степень активности (при SLEDAI2K 20 и более баллов).

Оценка необратимых повреждений органов проводилась при помощи индекса повреждения SLICC/ACR (ИП SLICC/ACR), который учитывал изменения в 12 органах и системах, возникшие после начала заболевания и сохраняющиеся более 6 месяцев [186, 187]. Максимально возможный счет ИП SLICC/ACR составлял 47 баллов (Приложение Г).

Течение заболевания. Для определения характера начала заболевания использовалась классификация В. А. Насоновой, 1972 г.: острое, подострое и хроническое [35]. Для определения дальнейшего течения СКВ использовалась классификация S. Barr-M. Petri, 1999 г.: рецидивирующе-ремиттирующее, хронически активное, медикаментозная ремиссия [91].

За рецидивирующе-ремиттирующее течение принималось такое при наличии у пациента в течении одного года 1-2 обострений СКВ (Δ SLEDAI2K 3 балла). Хронически активное – при наличии повышенного индекса SLEDAI2K > 0 в течение последнего года за счет присутствия иммунологического и клинического составляющих индекса.

Под медикаментозной ремиссией мы понимали отсутствие у госпитализированного в клинику пациента клинических и лабораторных признаков активности СКВ (SLEDAI2K = 0), находящегося на стабильной дозе ГК в сочетании с ГХК и/или одним из цитостатических иммунодепрессантов (ММФ, МТ, АЗА).

2.2.2. Лабораторное обследование пациентов с СКВ

Лабораторное обследование осуществлялось согласно стандартам, рекомендованными Ассоциацией ревматологов России (АРР).

1. **Клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи** по унифицированным методам проводились в клиничко-диагностических лабораториях ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующий лабораторией – кандидат биологических наук Л. Н. Кашникова), клиники внутренних болезней НАО Казахстанского национального медицинского университета имени С. Д. Асфедиярова и Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова.

Для выявления степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек по KDIGO (2013), опубликованная в клинических рекомендациях Ассоциации нефрологов РФ в 2021 г. [9, 213], согласно которой выделяется 6 стадий ХБП (Таблица 6).

Таблица 6 – Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

<i>Стадии Хронической болезни почек</i>	<i>Характеристика глобальной функции почек</i>	<i>Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м²</i>
C1	Высокая или оптимальная	> 90
C2	Незначительно сниженная	60–89
C3a	Умеренно сниженная	45–59
C3b	Существенно сниженная	30–44
C4	Резко сниженная	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	< 15

Оценка СКФ проводилась с помощью пробы Реберга – Тареева, основанной на сборе мочи в течение 24 ч [7]. Определялся объем суточной мочи, концентрация

креатинина в суточной моче и в крови, взятой после завершения пробы. СКФ рассчитывалась по приведенной формуле (1)

$$\text{СКФ} = \frac{V}{1440} \times \frac{UCr}{SCr}, \quad (1)$$

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин;

V – объем мочи, собранной за сутки, мл;

UCr – концентрация креатинина в суточной моче;

SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови, взятой в конце пробы.

Полученный результат стандартизировался на площадь поверхности тела пациента по формуле Дюбуа.

Стандартизация СКФ на площадь поверхности тела пациента (S тела):

$$\text{СКФ}_{\text{станд.}} = \frac{1,73}{S_{\text{тела}}}, \quad (2)$$

где $\text{СКФ}_{\text{станд.}}$ – стандартизация СКФ на площадь поверхности тела пациента, мл/мин/1,73 м²;

$S_{\text{тела}}$ – площадь поверхности тела пациента, рассчитываемая по формуле Дюбуа

$$S_{\text{тела}} = 0,007184 \times M_{\text{тела}}^{0,423} \times \text{рост}^{0,725}. \quad (3)$$

Оценка содержания белка в суточном анализе мочи проводилась по критериям, представленным в Таблице 7 [45].

Таблица 7 – Градации протеинурии (г/сутки)

<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>	<i>A4</i>
Норма или начальное повышение	Умеренное повышение	Выраженное повышение	Нефротическое
< 0,15	0,15–0,5	> 0,5	> 3,5

2. Иммунологическое исследование крови пациентов из Российской Федерации выполнялось в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук А. С. Авдеева).

АНФ определялся с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием Нер-2-клеток человека (IMMCO Diagnostics Inc., USA), положительный АНФ расценивался в титре от 1/320 и выше.

Уровень ревматоидного фактора IgM, С3- и С4-компонентов комплемента определялся высокочувствительным иммунофелометрическим методом с помощью анализатора BNProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень данных показателей был следующим: ревматоидный фактор IgM 0–15 МЕ/мл, С3 компонент комплемента 0,9–1,8 г/л, С4 – 0,1–0,4 г/л.

Антитела к двуспиральной ДНК (антитела к дсДНК), к SS-A/Ro, SS-B/La, к Sm антигену определялись методом ИФА с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия), верхняя граница нормы антител к дсДНК составляла 20 Ед/мл, антител к SS-A/Ro, SS-B/La, Sm антигену – 25 Ед/мл.

Диагностику гемолитической анемии при снижении уровня гемоглобина проводили путем постановки прямой и непрямой пробы Кумбса с использованием диагностических карт фирмы DiaMed AG (Швейцария), согласно инструкции фирмы изготовителя.

Определение антител к кардиолипинам (аКЛ) и антител к β 2-гликопротеиду 1 (аВ2ГП1) проводилось с использованием коммерческих тест-систем (фирма-изготовитель Orgentec, Германия), согласно инструкции фирмы-изготовителя. Нормальные показатели уровня IgM-аКЛ составили от 0 до 26 MPL, IgG-аКЛ от 0 до 23 GPL. Показатели нормы для а β 2-ГП1 IgG и IgM составляли от 0 до 9 Ед/мл.

Диагностика волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилась на автоматическом коагулометре фирмы Siemens Healthcare (Германия) с использованием соответствующих тест-систем.

В клинике внутренних болезней НАО КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова и в Национальном центре кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова в качестве скринингового иммунологического исследования использовались линейный иммунологический анализ (иммуноблот) «ЛИА-Мах 17» с определением ан-

тител к двуспиральной ДНК и непрямая иммуофлюоресценция антиядерных антител к различным компонентам ядра на клеточной линии Нер-2 с высоким разведением сыворотки крови пациентов с титром $> 1 : 160$. С целью оценки иммунологической активности заболевания определялись антитела к двуспиральной ДНК методом иммуноферментного анализа и содержание С3-, С4-компонентов комплемента методом иммунонефелометрического анализа. Положительный АНФ расценивался также в титре от 1/320 и выше.

2.2.3. Инструментальные методы обследования пациентов с СКВ

Инструментальное обследование включало ЭКГ, КТ органов грудной клетки, ЭХОкг, УЗДГ сосудов нижних конечностей, электромиографию по стандартным методикам, принятым в трех учреждениях.

Осмотр стоматологом пациентов РФ с проведением сиалометрии, сиалографии околоушных слюнных желез пациентов осуществлялся в консультативно-диагностическом центре ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. При проведении сиалометрии ксеростомия рассматривалась при уменьшении саливации менее 2,5 мл в течение 5 минут после стимуляции раствором аскорбиновой кислоты.

Осмотр офтальмологом пациентов в РФ включал также постановку стимулированного теста Ширмера для определения выраженности гиполакримии, пробы Норна для определения устойчивости прекорнеального слоя по скорости образования сухих пятен слёзной плёнки на роговице, окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым флюоресцеином с целью определения сухого кератоконъюнктивита. Уменьшение стимулированного теста Ширмера менее 10 мм подтверждало наличие у пациента гиполакримии.

2.2.4. Морфологическая диагностика поражения почек при СКВ

Морфологическое исследование биоптатов *почек* проводилось до января 2016 г. в лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (руководитель лаборатории – д. м. н. С. Г. Раденска-Лоповок), с 2019 г. – в секторе морфологической диагностики почечной патологии ГKB № 52

(руководитель сектора – д. м. н. Е. С. Столяревич) и включало проведение световой микроскопии (СМ) и иммунофлюоресцентного (ИФ) исследования.

Для верификации характера поражения использовалась морфологическая классификация волчаночного нефрита (ВН) Международного общества нефрологов и Общества почечных патологов (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society – ISN/RPS) от 2004 года [441], представленная в Таблице 8.

Таблица 8 – Морфологическая классификация ВН международного общества нефрологов и Общества почечных патологов (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/RPS)

<i>Класс нефрита</i>	<i>Морфологическая форма волчаночного нефрита</i>	<i>Изменения при СМ</i>	<i>Изменения при ИФ</i>
I	Минимальный мезангиальный	Норма	Мезангиальные депозиты
II	Мезангиальный пролиферативный	Мезангиальная гиперклеточность и/или расширение мезангиального матрикса	Мезангиальные депозиты
III	Очаговый (фокальный) пролиферативный	Сегментарный или глобальный эндо-экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением < 50% клубочков	Субэндотелиальные ± мезангиальные депозиты
IV	Диффузный пролиферативный	Сегментарный или глобальный эндо-экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением > 50% клубочков	Субэндотелиальные ± мезангиальные депозиты
V	Мембранозный	Утолщение стенки гломерулярных капилляров. ИФ: множество субэпителиальных иммунных комплексов Мембранозные изменения могут быть изолированными или сочетаться с пролиферативными. Их сочетание называют как V + III, V + IV	Множество субэпителиальных депозитов
VI	Склерозирующий	Склерозирование > 90% клубочков	–

В случаях выявления III и IV морфологического класса ВН проводилась оценка индексов активности (0–24 балла) и хронизации (0–12 баллов).

В индексе активности учитывались: эндокапиллярная гиперклеточность (0–3 балла), нейтрофилы/кариорексис (0–3 балла), «гиалиновые» депозиты (0–3 балла), клеточные/фиброзно-клеточные полулуния ((0–3)×2 балла), фибриноидный некроз ((0–3)×2 балла), интерстициальное воспаление (0–3 балла). Найденные изменения суммировались и выставлялся общий балл индекса активности.

В индексе хронизации учитывались: гломерулосклероз (3 балла), фиброзные полулуния (3 балла), атрофия канальцев (3 балла), интерстициальный фиброз

(3 балла). Выявленные изменения также суммировались и выставлялся общий балл индекса хронизации [84] Для более точной балльной диагностики, рассматривалось < 25% поражение как 1 балл, 25–50% поражение – 2 балла и поражение более 50% – как 3 балла.

2.2.5. Инструменты для проведения исследования качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ

Для изучения КЖСЗ у пациентов с СКВ трех стран использовались русскоязычные версии специфического опросника LupusQoL, общего опросника SF-36v.1, шкалы усталости (FACIT-Fatigue), госпитальной шкалы тревоги/депрессии HADS. Опросники заполнялись пациентами самостоятельно в течение 5–7 минут каждый. Обязательным условием самостоятельного заполнения опросников респондентами являлось знание русского языка не менее базового уровня и понимание сути вопросов. Предварительно разъяснялась цель проводимого опроса, объяснялись правила заполнения опросников. Оценка КЖСЗ проводилась в первый день госпитализации пациентов в клиники.

А. Специфический опросник LupusQoL (Lupus Quality of life)

Оригинальная версия опросника была создана в Великобритании на английском языке в 2007 г. К. McElhone и соавт. [284].

Агентство переводов «Corporate Translation, Inc.» адаптировало англоязычную версию опросника на русский язык согласно требованиям надлежащей клинической практики [444]. Иными словами, была создана русскоязычная версия опросника эквивалентная англоязычному оригиналу с учетом этнолингвистических особенностей русскоговорящей популяции (языковая и культурная адаптация). С 2013 года по разрешению автора опросника он стал применяться на территории РФ (Приложение Е).

Опросник LupusQoL (Приложение Ж) содержит 34 вопроса, объединенных в восемь шкал. С помощью LupusQoL оценивают физическое здоровье (ФЗ); эмоциональное здоровье (ЭЗ); образ тела (ОТ) (образ тела – это понятие, включающее восприятие человеком собственного тела, и то, как, по его мнению, оценивают его

окружающие люди); боль; планирование; усталость, интимные отношения (ИО); зависимость от других людей (ЗОЛ). Распределение вопросов опросника LupusQoL по шкалам представлено в Таблице 9.

Таблица 9 – Распределение вопросов опросника LupusQoL по шкалам

<i>Шкала</i>	<i>Номера / число вопросов</i>
Физическое здоровье	№№ 1–8 / 8 вопросов
Боль	№№ 9–11 / 3 вопроса
Планирование	№№ 12–14 / 3 вопроса
Интимные отношения	№№ 15–16 / 2 вопроса
Зависимость от других людей	№№ 17–19 / 3 вопроса
Эмоциональное здоровье	№№ 20–25 / 6 вопросов
Образ тела	№№ 26–30 / 5 вопросов
Усталость	№№ 31–34 / 4 вопроса

Ответы на вопросы измерялись по пятибалльной шкале Лайкерта (0 – постоянно; 1 – почти всегда; 2 – достаточно часто; 3 – изредка; 4 – никогда). Подсчет баллов осуществлялся отдельно для каждой из шкал путем сложения баллов каждого из вопросов с последующим делением на число вопросов шкалы. Средняя оценка делилась на 4. Полученный результат преобразовывался в баллы путем умножения на 100. Наихудшее КЖСЗ по опроснику LupusQoL составляет 0 баллов, наилучшее – 100.

Пример:

$$\text{Усталость} = \frac{1 + 3 + 2 + 1/4}{4} \times 100\% = 44 \text{ балла.} \quad (4)$$

Б. Общий опросник SF-36v.1

В 1997 г. Т. Stoll и соавт. [396] валидировали общий опросник SF-36 для использования у пациентов с СКВ.

Психометрические свойства русской версии опросника SF-36 подтверждены Межнародным центром исследования КЖ Санкт-Петербурга и Москвы, и получены популяционные данные показателей КЖ жителей Санкт-Петербурга и

Москвы [4–6, 20, 36]. Позже были рассчитаны средние популяционные значения шкал SF-36 для отдельных регионов Российской Федерации (детей и взрослых) в рамках проектов «ИКАР» [6] и «Мираж» [57]. В 2008 г. была проведена стандартизация шкал SF-36 с получением нормального распределения средних значений и определением стандартизованных популяционных показателей КЖ в зависимости от пола и возраста респондентов [6].

Опросник SF-36v.1 состоит из 36 вопросов (Приложение И), которые объединены в 8 шкал и включают физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль, общее состояние здоровья (ОСЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Каждая шкала содержит максимально 100 баллов, что отражает хорошее КЖСЗ. Также имеются 2 суммарных измерения, которые объединяют две шкалы – физический компонент здоровья (Physical Component Summary, PCS) и ментальный компонент здоровья (Mental Component Summary, MCS). Методика ручного подсчета шкал SF-36 представлена в Клинических рекомендациях по ревматологии [20].

В. Госпитальная шкала тревоги/депрессии HADS

Данная шкала предложена в 1983 г. для больных соматического стационара Zigmond A. и соавт. [468] с целью скринингового определения депрессии и тревоги. Шкала (Приложение К) включает две подшкалы: подшкала Т (тревога) и подшкала Д (депрессия). Каждая из подшкал содержала по 7 утверждений. К подшкале Т относились нечетные утверждения (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13), к подшкале Д – четные утверждения (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Каждое утверждение оценивается по выраженности симптома от 0 баллов (отсутствие) до 3 баллов (значительная выраженность). Каждая из подшкал суммируется отдельно по количеству баллов, набранных за каждое утверждение.

При интерпретации данных используются следующие градации: 11 баллов и выше по каждой из подшкал – клинически выраженная депрессия/тревога, 8–10 баллов по каждой из субшкал – субклинически выраженная тревога/депрессия и 0–7 баллов – норма.

Г. Шкала утомляемости FACIT-Fatigue, версия 4.0

Шкала утомляемости FACIT-Fatigue была разработана в 1997 г. Yellen S. и соавт. [458] для более точной оценки утомляемости, связанной с анемией, у онкологических больных. Данная шкала (Приложение Л) измеряет уровень утомляемости/усталости человека во время его обычной повседневной деятельности в течение последней недели FACIT-Fatigue состоит из 13 вопросов, каждый из которых измеряется по шкале Лайкерта (от 0 = совсем не утомлен, до 4 = очень сильно утомлен). Все ответы на вопросы складываются, а ответы на вопросы An5 и An7 суммируются в реверсном порядке. Итоговая сумма баллов делится на 13.

Максимально возможный балл 52, который свидетельствует об отсутствии усталости и хорошем КЖСЗ. В 2018 г. в Германии определены популяционные нормы шкалы FACIT-F [300]. В 2019 г. Pilgaard T. и соавт. [333] выделили 4 градации усталости: усталости нет (40–52 балла), незначительная усталость (27–39 баллов), выраженная усталость (14–26 баллов), крайне выраженная усталость (0–13 баллов).

2.2.6. Методы статистической обработки данных

Результаты обследования пациентов трех стран интегрировались в электронную базу SILVER BLIPS, в которой по единой системе с помощью калькуляторов подсчитывались индекс активности и повреждения, обрабатывались данные опросников по КЖСЗ. Статистический анализ осуществлялся при помощи компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoftInc., США). Для получения балльного счета шкал опросника SF-36 использовалась оригинальная инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36.

Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального, – медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда распределение величин

отличалось от нормального. При сравнении количественных показателей использовался критерий Пирсона χ^2 и двусторонний Z критерий для сравнения процентов, применялись t-критерий Стьюдента, U критерий Манна – Уитни, а также критерий Краскела – Уоллиса. Значимость отношения шансов (ОШ) определялась в зависимости от значений 95%-го доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость определялась при наличии обеих границ ДИ более или менее 1. Если ДИ включал 1, делался вывод об отсутствии статистической значимости признака.

Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный и факторный анализ.

Для описания связи между показателями использовали корреляционный анализ. Корреляционная связь рассматривалась как слабая при величине $r \leq 0,4$; умеренная – при $0,4 < r < 0,7$; сильная – при $r \geq 0,7$. При анализе отобранных клинических, лабораторных показателей, применяемых в лечении препаратов, использовали факторный анализ по методу выделения главных компонент. С целью группировки признаков в независимые факторы проведено математическое ортогональное вращение факторов по методу варимакс (с нормированием факторных нагрузок).

С целью классификации признаков и выделения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ был выполнен кластерный анализ и построена дендограмма.

Сравнительный статистический анализ данных опросника LupusQoL когорты РФ по 8 шкалам с показателями других стран проводился методом форест-плот. Этим же методом была рассчитана взвешенная разница шкал опросника SF-36 у пациентов с СКВ российской когорты и взрослой здоровой популяцией. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве консультанта по статистической обработке данных исследования привлекался старший научный сотрудник учебно-методического отдела с центром информационных технологий ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой к. физ.-мат. наук Глухова С. И.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ I)
**Глава 3. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В ТРЕХ СТРАНАХ: РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, КИРГИЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
И РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

В данной главе представлены социально-демографические особенности, гетерогенность клинико-иммунологических проявлений, а также программы терапии пациентов с СКВ из трех стран: РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан.

3.1. Регионы проживания и национальный состав включенных в исследование пациентов

В исследование было включено 400 пациентов из РФ, 600 пациентов из Киргизской Республики и 102 пациента из Республики Казахстан. Все включенные в исследование пациенты проходили стационарное лечение в трех ведущих ревматологических центрах своих стран. ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой является Федеральным государственным бюджетным научным учреждением РФ, в нем оказывается специализированная медицинская помощь пациентам из различных регионов РФ. На Рисунке 1 представлены регионы проживания пациентов из РФ, включенных в исследование. Практически половину (192 человека) составили пациенты из различных областей, республик и автономных областей РФ, которые были госпитализированы в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для подтверждения диагноза СКВ или подбора терапии. Из Московского региона (Москва и Московская область) были госпитализированы 208 человек (52%).

Ревматологическое отделение Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова в городе Бишкеке является практически единственным центром в Киргизской Республике, в котором проходят лечение пациенты с СКВ. Как представлено на Рисунке 2, в этот центр госпитализировались пациенты из всех 7 регионов Киргизии, преимущественно из Чуйской и Иссык-Кульской областей и города Бишкек.



Рисунок 1 – Регионы проживания пациентов РФ



Рисунок 2 – Регионы проживания пациентов Киргизской Республики

В клинику внутренних болезней НАО КазНМУ им. С. Д. Асфедиярова госпитализировались, в основном, пациенты с СКВ из южных регионов Республики Казахстан, в связи с чем основное количество пациентов проживали в городе Алматы ($n = 70$; 68,63%), а остальные были жителями других областей (Алматинской, Жамбылской, Южно-Казахстанской и Кызылординской).

Следует отметить, что во всех трех странах преобладали пациенты коренной национальности.

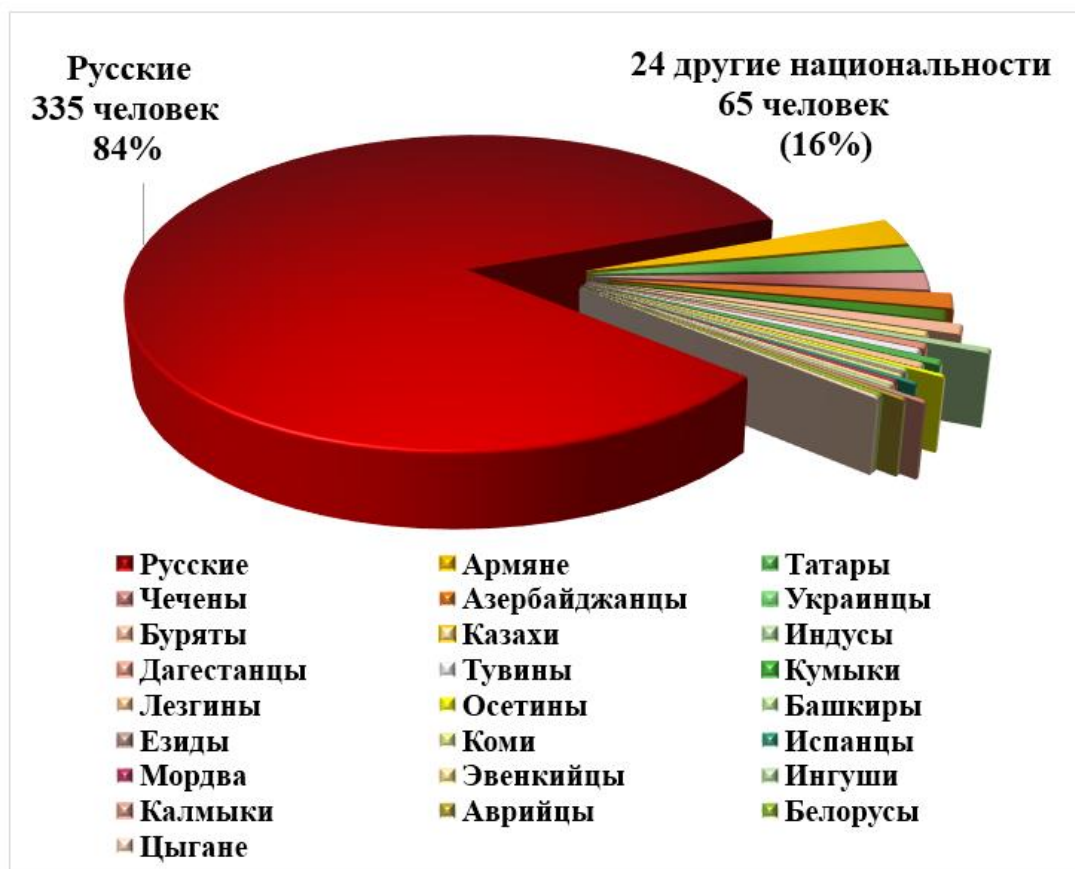


Рисунок 3 – Национальный состав пациентов с СКВ РФ

Как представлено на Рисунке 3, среди пациентов РФ преимущественно представлены русские (84%), шестьдесят пять человек (16%) были представлены 24 другими национальностями: чеченами, бурятами, дагестанцами, лезгинами, езидами, мордвой, калмыками, цыганами, армянами, азербайджанцами, казахами, тувинами, осетинами, коми, эвенкийцами, аварийцами, татарами, украинцами, индусами, кумыками, башкирами, испанцами, ингушами и белорусами, проживающими на территории РФ.

Среди пациентов Киргизской Республики преобладали киргизы – 531 (88%) человек, другие национальности – 69 (12%) человек. Среди других национальностей, проживающих на территории Киргизии, пациенты с СКВ были представителями 12 других национальностей: дунганами, таджиками, турками, немцами, русскими, татарами, корейцами, азербайджанцами, узбеками, украинцы, казахами и уйгурами.



Рисунок 4 – Национальный состав пациентов с СКВ Киргизской Республики



Рисунок 5 – Национальный состав пациентов с СКВ Республики Казахстан

Среди пациентов Республики Казахстан преимущественно были казахи, которые составили 81 (79%) человек, больные СКВ других национальностей – 21 (21%) человек. По сравнению с РФ и Киргизией, национальный состав когорты пациентов Казахстана включал всего 7 национальностей, кроме казахов: курды, корейцы, татары, уйгуры, турки, русские и немцы. Все представители «других национальностей» всех трех стран проживали на территории своих государств в течение нескольких поколений. Среди них не было эмигрантов из других регионов мира.

3.2. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование

Включенные в исследование пациенты были сопоставимы только по возрасту, который в среднем составил $34,2 \pm 11,5$ лет в РФ, $35,0 \pm 12,2$ лет в Киргизской Республике и $33,8 \pm 8,5$ лет в Республике Казахстан. Различия пациентов из трех стран наблюдались уже с первоначальных этапов сравнительного анализа данных (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика пациентов с СКВ РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан

Признак	РФ ¹ (n = 400)	Киргизская республика ² (n = 600)	χ^2 ; P ¹⁻² , ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казахстан ³ (n = 102)	χ^2 ; P ¹⁻³ , ОШ [95%-й ДИ]
Мужской пол*, n (%)	37 (9%)	44 (7%)	–	2 (2%)	6,03; 0,02 5,1 [1,2–21,5]
Женский пол, n (%)	363 (91%)	556 (93%)	–	100 (98%)	–
Соотношение М/Ж	1/10	1/13	–	1/50	–
Возраст больных (M ± SD), годы:	34,2±11,5	35,0±12,2	–	33,8±8,5	–
Возраст начала заболевания (M ± SD), годы	25,8±11,0	30,4±11,9	< 0,0001	27,9±10,0	–
Длительность болезни, (Me [Q25; Q75]) годы	6 [3;12]	2 [0,6;7]	< 0,0001	5 [2;9]	0,01
Длительность болезни до установления диагноза (Me [Q25; Q75]), мес.	12 [4; 36]	12 [4; 48]	–	4 [3; 12]	0,02
Индекс SLEDAI 2K (M ± SD), балл	9,4±8,1	15,0±8,2	< 0,0001	17,6±8,8	< 0,0001
ИП (SLICC) (M ± SD), балл	1,6±1,2	0,7±0,3	< 0,0001	2,3±1,6	< 0,0001
ИП SLICC ≥ 1*, n (%)	223 (56%)	111 (19%)	149; 0,0001 5,5 [4,1–7,3]	92 (90%)	41,2; 0,0001 0,13 [0,06–0,3]
Число больных с АФС*, n (%)	48 (12%)	31 (4%)	15,4; 0,0001 2,5 [1,5–4,0]	–	–
Число больных с синдромом Шегрена*, n (%)	44 (11%)	–	–	–	–
Наличие беременности на момент включения*, n (%)	38 (11%)	26 (4%)	10,6; 0,001 2,3 [1,3–3,8]	7 (7%)	–

Примечание – * – достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2) и с использованием межгруппового сравнения Манна – Уитни; р – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В РФ дебют СКВ практически в 25% случаев приходился на возраст до 18 лет, что было достоверно чаще ($p < 0,0001$ и $p = 0,005$ соответственно), чем в Киргизской Республике (12%, $n = 72$) и Республике Казахстан (12%, $n = 12$) человек (Таблица 11).

Таблица 11 – Возраст дебюта СКВ у пациентов из РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан

Показатели	РФ ¹ (n = 400)	Киргизская республика ² (n = 600)	χ^2 ; P ¹⁻² , ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казахстан ³ (n = 102)	χ^2 ; P ¹⁻³ , ОШ [95%-й ДИ]
– до 18 лет, n (%)	100 (25%)	72 (12%)	26,58; 0,0001 2,37 [1,7–3,3]	12 (12%)	7,7; 0,005 2,4 [1,3–4,6]
– 18–24 лет, n (%)	115 (30%)	142 (24%)	–	28 (28%)	–
– 25–34 лет, n (%)	107 (27%)	184 (31%)	–	30 (30%)	–
– 35–44 лет, n (%)	46 (12%)	125 (21%)	14,7; 0,0001 0,5 [0,3–0,7]	24 (24%)	9,8; 0,001 0,4 [0,2–0,7]
– 45–54 лет, n (%)	23 (6%)	50 (8%)	–	8 (8%)	–
– 55–64 лет, n (%)	9 (2%)	27 (4%)	9,42; 0,003 0,3 [0,1–0,6]	0	–

Примечание – * – достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2) и с использованием межгруппового сравнения Манна – Уитни; p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Начало СКВ в возрасте от 35–44 лет наблюдалось в РФ реже ($p < 0,0001$), чем в Киргизской Республике и Республике Казахстан ($p < 0,0001$). Развитие заболевания после 55 лет не отмечено в Республике Казахстан, в Киргизской Республике таких пациентов было 27 (4%), а в РФ – всего 9 человек (2%) ($p = 0,003$). Количество пациентов, у которых дебют СКВ приходился на возрастные группы 18–24 и 25–34 лет, было приблизительно одинаковым в трех странах (от 24% до 31% человек).

Длительность СКВ в РФ (Таблица 12) была практически в два раза больше по сравнению с пациентами из Киргизской Республики ($p < 0,0001$) и достоверно различалась с таковой с пациентами Республики Казахстан ($p = 0,01$).

Таблица 12 – Время до верификации диагноза СКВ в РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан

Показатели	РФ ¹ (n = 400)	Киргизская республика ² (n = 600)	χ^2 ; P ¹⁻² , ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казахстан ³ (n = 102)	χ^2 ; P ¹⁻³ , ОШ [95%-й ДИ]
– до 6 мес., n%	117 (29%)	173 (29%)	–	52 (51%)	17,1; 0,0001 0,39[0,25–0,61]
– 7–12 мес., n%	62 (16%)	80 (13%)	–	17 (17%)	–
– 12 мес. – 2 года, n%	82 (21%)	87 (14%)	6,15; 0,02 1,52 [1,09–2,12]	11 (11%)	5,1; 0,03 2,1[1,09–4,17]
– 2–5 лет, n%	81 (20%)	134 (22%)	–	16 (16%)	–
– более 5 лет, n%	58 (14%)	125 (21%)	6,4; 0,01 0,64 [0,45–0,90]	6 (6%)	5,43; 0,03 2,71[1,13–6,47]

Примечание – * – достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2); p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Длительность заболевания от появления первых признаков болезни до верификации диагноза была сопоставима в РФ и Киргизской Республике и составила в среднем 12 [4; 36] и 12 [4; 48] месяцев соответственно ($p \geq 0,05$). В Республике Казахстан диагноз устанавливался в среднем через 4 [3; 12] месяца после появления первых признаков заболевания ($p = 0,02$).

Согласно Таблице 12, в Республике Казахстан у половины пациентов диагноз выставлялся в течении первых 6 месяцев от появления первых признаков заболевания, что было достоверно чаще, чем в РФ и в Киргизской Республике ($p = 0,0001$). В течение от 1–2 лет верификация диагноза СКВ была выполнена у 82 человек (21%) в РФ, у 87 человек (14%) – в Киргизской Республике, у 11 человек (11%) – в Республике Казахстан ($p = 0,02$, $p = 0,03$).

В Киргизской Республике у 125 человек (21%) диагноз СКВ был установлен через 5 лет и более от появления первых признаков болезни, что было достоверно ($p = 0,01$) чаще, чем у пациентов РФ и Республики Казахстан (Таблица 11). Поскольку в российской когорте в 35% случаев верификация СКВ занимала 2 и более лет от появления первых признаков заболевания, были проанализированы первичные диагнозы этих пациентов (Таблица 13).

Таблица 13 – Диагнозы в дебюте СКВ пациентов Российской когорты

<i>Диагнозы</i>	<i>n (%)</i>	<i>Группы болезней</i>	<i>n (%)</i>
Системная красная волчанка	96 (24%)	Неревматические заболевания:	142 (36%)
Другие ревматические заболевания:	162 (40%)	Дерматиты	56 (14%)
Полиартрит	100 (25%)		
Реактивный артрит	20 (5%)	Инфекционные болезни	44 (11%)
Острая ревматическая лихорадка	10 (2,5%)		
Остеоартрит	8 (2%)	Неврологические заболевания	12 (3%)
Б-нь Шегрена	6 (1,5%)		
Фибромиалгия	3 (0,8%)	Болезни системы кроветворения	8(2%)
Серонегативные спондилоартриты	6 (1,5%)		
Подагра	3 (0,8%)	Эндокринная патология	4 (1%)
Системный склероз	3 (0,8%)	Онкологические заболевания	12 (3%)
Системный васкулит	3 (0,8%)	Болезни почек	8(2%)

При появлении первых симптомов заболевания диагноз СКВ был заподозрен у 96 (24%) пациентов, у 162 (40%) – диагностировались другие РЗ, чаще всего, полиартрит у 25% пациентов, реактивный артрит у 5%, острая ревматическая лихорадка у 2,5% и остеоартрит у 2% пациентов. В основном, это были случаи дебюта СКВ с развитием суставного синдрома. Различные неревматические заболевания подозревались у 36% пациентов российской когорты в дебюте СКВ. Чаще всего диагностировался дерматит и различные инфекции. В основном, это были пациенты, дебютирующие с лихорадочного синдрома, выраженной лимфаденопатии и поражения кожи. Чаще всего окончательный диагноз СКВ устанавливался в крупных клиничко-диагностических центрах федерального, краевого и городского подчинения (Рисунок 6).

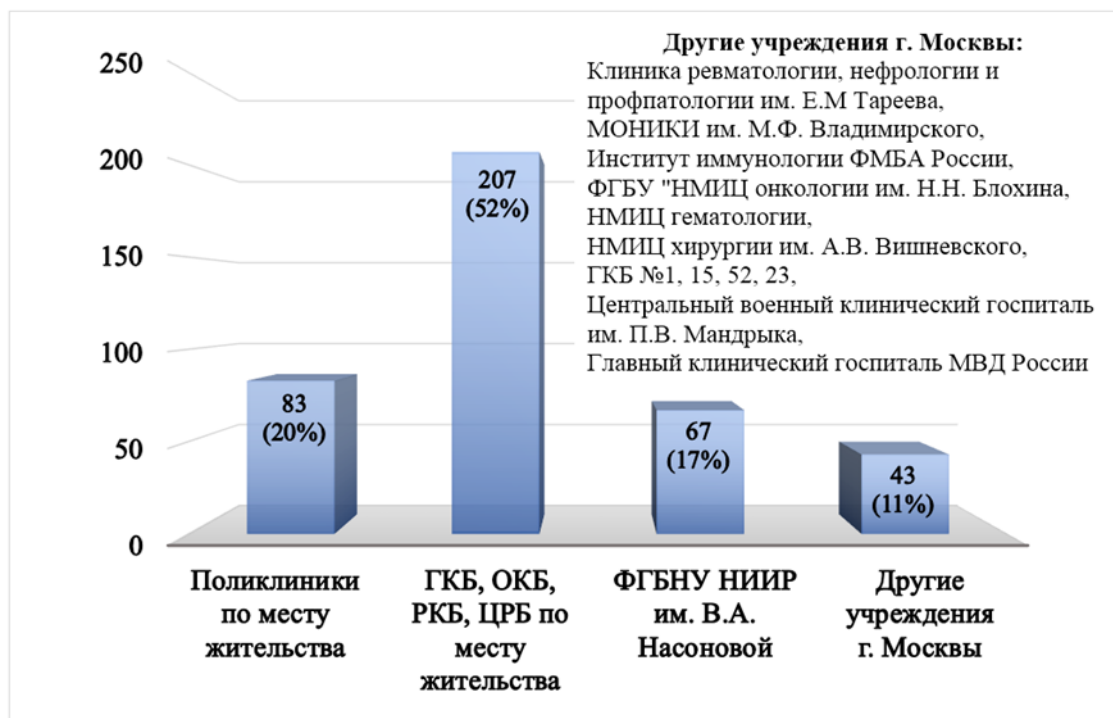


Рисунок 6 – Учреждения, в которых был верифицирован диагноз СКВ у пациентов российской когорты

Как представлено на Рисунке 6, СКВ в поликлинике по месту жительства была диагностирована только у 83 (20%) пациентов. В основном, диагноз верифицировался во время госпитализаций в городские, областные, центральные и республиканские клинические больницы – у 207 (52%) пациентов. У 67 (17%) пациентов окончательный диагноз был установлен при госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, и у 43 (11%) пациентов – в различные другие учреждения города Москвы.

Как мы уже отмечали (Таблица 10), пациенты трех когорт различались по активности СКВ и наличию необратимых повреждений внутренних органов. Так, активность СКВ по индексу SLEDAI2K у пациентов РФ была достоверно ниже ($p = 0,0001$) и составила $9,4 \pm 8,1$ баллов по сравнению с пациентами из Киргизской Республики ($15,0 \pm 8,2$ баллов) и Республики Казахстан ($17,6 \pm 8,8$ баллов).

Как представлено в Таблице 10 и на Рисунке 7, пациентов с отсутствием активности СКВ (SLEDAI2K = 0) и низкой активностью (SLEDAI2K от 1 до 5 баллов) было достоверно больше среди пациентов РФ (12% и 25% человек соответственно) по сравнению с пациентами из Киргизской Республики (1% и 7%) и Республики Казахстан (1% и 4%) соответственно ($p = 0,0001$). Высокая (11–19 баллов) и очень высокая степени активности (более 20 баллов) по SLEDAI2K встречались чаще среди пациентов из Республики Казахстан ($p = 0,02$ и $p = 0,0001$) и Киргизской Республики ($p = 0,01$ и $p = 0,0001$).

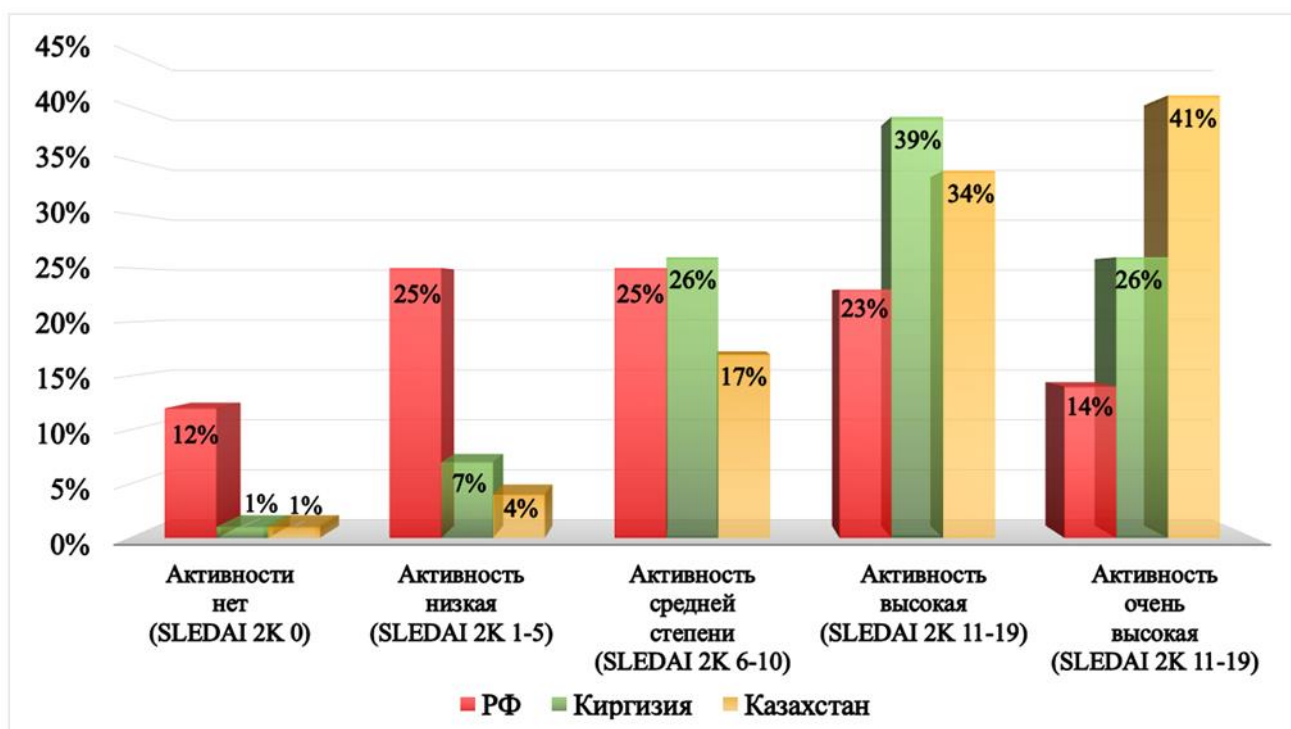


Рисунок 7 – Активность СКВ согласно индексу SLEDAI2K у пациентов РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан на момент обследования

ИП SLICC/ACR был достоверно выше ($p = 0,0001$) у пациентов Республики Казахстан ($2,38 \pm 1,61$ балла) по сравнению с пациентами РФ ($1,6 \pm 1,2$ балла) и Кир-

гизской Республики ($0,74 \pm 0,3$ балла). Среди пациентов Киргизской когорты необратимые повреждения органов встречались всего у 19% пациентов, в то время как у пациентов РФ и Республики Казахстан частота их выявления была более высокой и составила 56% и 90% соответственно.

Среди пациенток с СКВ в РФ встречалось достоверно большее количество пациенток с беременностью на разных сроках гестации (11%, $n = 38$) человек по сравнению с пациентками Киргизской Республики 26 (4%, $n = 26$, $p = 0,02$) и Республики Казахстан (7%, $n = 7$).

Антифосфолипидный синдром достоверно чаще выявлялся в Российской когорте в 12% случаев, по сравнению с Киргизской когортой (в 4%, $p = 0,0001$).

Сопутствующий синдром Шегрена установлен у 44 (11%) человек Российской когорты. Антифосфолипидный синдром и синдром Шегрена в когорте Республики Казахстана не встречались. В когорте Киргизской Республики дообследование пациентов для выявления синдрома Шегрена не проводилось. Распределение пациентов по характеру течения заболевания представлено в Таблица 14.

Таблица 14 – Распределение пациентов СКВ в РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан в зависимости от активности (индекс SLEDAI2K) и характера течения заболевания

Показатели	Российская Федерация ¹ , $n = 400$, n (%)	Киргизская Республика ² , $n = 600$, n (%)	P^{1-2}	Республика Казахстан ³ , $n = 102$, n (%)	P^{1-3}
Активности нет (0 баллов)	50 (12%)	8 (1%)	< 0,0001	2 (1%)	< 0,0001
Низкая степень (1–5 баллов)	100 (25%)	43 (7%)	< 0,0001	5 (4%)	< 0,0001
Средняя степень (6–10 баллов)	101 (25%)	158 (26%)	–	18 (17%)	–
Высокая степень (11–19 баллов)	91 (23%)	231 (39%)	0,01	35 (34%)	0,02
Очень высокая (более 20 баллов)	58 (14%)	160 (26%)	< 0,0001	42 (41%)	< 0,0001
Характер течения СКВ по началу заболевания (по В. А. Насоновой):					
– острое	105 (27%)	214 (36%)	0,03	50 (50%)	< 0,0001
– подострое	106 (26%)	190 (31%)	–	34 (33%)	–
– хроническое	189 (47%)	196 (33%)	< 0,0001	18 (17%)	< 0,0001
Характер течения СКВ (по S. Varg-M. Petri):					
– рецидивирующее	310 (77%)				
– хронически активное	16(4%)				
–медикаментозная ремиссия	74(19%)	–	–	–	
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признаков между группами определялись методом хи-квадрат					

По характеру течения СКВ в дебюте заболевания у пациентов РФ достоверно чаще ($P = 0,0001$) встречался хронический вариант по классификации В. А. Насоновой – у 189 (47%) человек по сравнению с Киргизской Республикой (196 [33%] человек) и Республикой Казахстан (18 [17%] человек).

Острый вариант течения наблюдался у половины пациентов Республики Казахстана, у 214 (36%) пациентов из Киргизской Республики и у 105 (27%) человек в РФ. Частота подострого течения СКВ в трех странах была приблизительно одинаковой.

Характер течения СКВ по S. Varg-M. Petri определялся только в Российской когорте. Преимущественно у 310 (77%) пациентов наблюдалось рецидивирующе-ремиттирующее течение СКВ, у 74 (19%) пациентов диагностировалась медикаментозная ремиссия, и у 16 (4%) – хронически активное заболевание.

3.3. Социально-демографические особенности пациентов с СКВ в РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан

Все включенные в исследование пациенты заполняли мини-анкеты для изучения информации (Приложение Д) о семейном положении, наличии детей, социальном статусе, установленной инвалидности, образовании, профессии и национальности. На основании этих данных анализировались социально-демографические особенности, включенных в исследование пациентов (Таблица 15).

Больше половины пациентов Киргизской Республики (62%) и Республики Казахстан (51%) не работали, в то время как среди пациентов РФ неработающими были только 34%.

Практически половина больных СКВ в РФ имели работу (47%, $n = 188$), в то время как в двух других странах работающими были только четверть пациентов (24%, $n = 145$) в Киргизской Республике и (34%, $n = 35$) в Республике Казахстан. Количество учащихся и пенсионеров по возрасту в трех странах было приблизительно одинаковым.

Таблица 15 – Социально-демографические особенности пациентов с СКВ

<i>Параметры</i>	<i>Российская Федерация, n = 400, n (%)</i>	<i>Киргизская республика, n = 600, n (%)</i>	<i>Республика Казахстан, n = 102, n (%)</i>
Социальный статус:			
Работающие	188 (47%)	145 (24%)	35(34%)
Неработающие	136(34%)	374 (62%)	52 (51%)
Учащиеся	52 (13%)	53(9%)	12 (12%)
пенсионер по возрасту	20 (5%)	28(5%)	3 (3%)
Инвалидность:			
Имеющие инвалидность I-II-III группы	212 (52%)	177 (30%)	33 (32%)
Без инвалидности	188 (48%)	423 (70%)	69 (68%)
Образование:			
Высшее образование	218 (54%)	198 (32,7%)	58 (57%)
Среднее профессиональное образование	164 (41%)	400 (67%)	42(41%)
Среднее (школа)	18 (5%)	2 (0,3%)	2 (1,9%)
Семейное положение:			
Состоят в браке	222 (57%)	409 (68%)	43(60%)
Наличие детей	200 (50%)	402 (70%)	68 (67%)

У 212 (52%) пациентов РФ была установлена группа инвалидности от III до I степени в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия необратимых повреждений органов. Подавляющее большинство пациентов в Киргизской Республике и Республике Казахстан инвалидности не имели 70% и 68% соответственно.

В Российской и Казахской когортах преобладали пациенты с высшим образованием, 54% и 57% соответственно. В Киргизской когорте среди пациентов с СКВ преимущественно (67%) были лица со средним образованием.

В браке состояло приблизительно одинаковое количество пациентов трех стран. У пациентов Киргизской Республике и Республике Казахстан число пациентов, имеющих детей, составило 402 (70%) и 68 (67%) человек, в то время как в российской когорте этот показатель достигал 50%.

3.4. Клинические, лабораторные и иммунологические проявления СКВ у пациентов трех стран (индекс SLEDAI2K)

Был проведен сравнительный анализ клинических проявлений, лабораторных и иммунологических показателей СКВ, входящих в индекс SLEDAI2K, у пациентов трех стран. Оценивались признаки СКВ, присутствовавшие у пациентов в течение 10 дней до момента госпитализации в клинику. Из Таблицы 16 наглядно видно, что пациенты Киргизской Республики и Республики Казахстан по многим показателям (поражению нервной системы, наличию васкулита, полиартрита, миозита, поражению кожи и слизистых, гематологическим нарушениям) были более активными, чем пациенты РФ ($p < 0,0001$).

Таблица 16 – Клинические, лабораторные и иммунологические проявления СКВ у пациентов трех стран (индекс SLEDAI2K)

Критерий	РФ ¹ (n = 400)		Киргизская республика ² (n = 600)		χ^2 ; P ^{1,2} , ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казахстан ³ (n = 102)		χ^2 ; P ^{1,3} , ОШ [95%-й ДИ]
	n	%	n	%		n	%	
Поражение нервной системы:	52	13	198	33	51,2; 0,0001 0,30 [0,21–0,42]	50	49	65,1; 0,0001 0,15 [0,09–0,25]
Васкулит	44	11	162	27	37,5; 0,0001 0,33 [0,23–0,47]	4	3	4,7; 0,01 3,02 [1,06–8,63]
Артрит	128	32	282	47	22,3; 0,009 0,53 [0,41–0,69]	81	80	75,1; 0,0001 0,12 [0,07–0,20]
Миозит	5	1,2	24	4	6,4; 0,01 0,30 [0,11–0,80]	17	16	57,8; 0,0001 0,05 [0,01–0,14]
Люпус-нефрит	149	37	246	41	–	33	32	–
Поражение кожи и слизистых:	176	44	396	66	47,4; 0,0001 0,40 [0,31–0,52]	100	98	88,9; 0,0001 0,30 [0,01–0,08]
– высыпания	160	40	358	52	37,1; 0,0001 0,45 [0,34–0,58]	100	98	102,3; 0,0001 0,02 [0,001–0,07]
– алопеция	44	11	397	57	296,2; 0,0001 0,06 [0,04–0,09]	77	75	184,7; 0,0001 0,40 [0,02–0,07]
– поражения слизистых оболочек	80	20	227	33	35,8; 0,0001 0,41 [0,31–0,55]	47	46	29,3; 0,0001 0,29 [0,18–0,46]
Серозиты:	108	27	294	49	48,3; 0,0001 0,38 [0,29–0,51]	19	18	–
Иммунологические нарушения:					–			–
– низкий комплемент	200	50	324	54	124,7; 0,0001	42	41	20,5; 0,0001
– повышение уровня дсДНК ≥ 20 Ед/мл	276	69	198	33	4,5 [3,4–5,9]	93	91	0,21 [0,11–0,44]
Лихорадка	52	13	276	46	118,5; 0,0001 0,17 [0,12–0,24]	15	14	–
Гематологические нарушения:								
– тромбоцитопения $\leq 100 \times 10^9$ /л	12	3	90	15	37,7; 0,0001 0,17 [0,09–0,32]	16	15	24,8; 0,0001 0,16 [0,07–0,36]
– лейкопения $\leq 3 \times 10^9$ /л	44	11	96	16	–	30	29	45,0; 0,0001 0,19 [0,11–0,32]

Примечание – достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В то же время волчаночный нефрит выявлялся приблизительно в одинаковом количестве у 37%, 24%, 41% и 32% пациентов соответственно ($p \geq 0,5$).

У пациентов из Киргизской Республики на момент госпитализации преобладали жизненно-угрожающие проявления СКВ такие как: поражения центральной и периферической нервной системы – у 198 (33%) пациентов, васкулит – у 162 (27%), волчаночный нефрит – у 246 (41%), часто сопровождающиеся лихорадочным синдромом (46%, $n = 276$). Поражение кожных покровов и слизистых, серозиты наблюдалось также достаточно часто (в 66% и 49% случаев соответственно). Реже выявлялись полиартрит, лейкопения и тромбоцитопения соответственно у 282 (47%), 96 (16%) и 90(15%) пациентов.

У пациентов Республики Казахстан приоритетно преобладали поражения кожи – в 98% случаев, полиартрит – в 80%, и нейропсихические проявления СКВ практически у половины больных.

У пациентов Российской когорты во время госпитализации среди клинических проявлений заболевания часто встречались активный волчаночный нефрит (37%, $n = 149$), серозиты (27%, $n = 149$), а также поражения кожи (44%, $n = 176$) и суставов (32%, $n = 128$).

Интересной особенностью в когортах Киргизской Республики и Республики Казахстан стало выявление значимого числа пациентов с алопецией (57%, $n = 397$ и 75%, $n = 77$ соответственно) и поражением слизистых (33%, $n = 227$ и 46%, $n = 47$ соответственно) в виде развития язвенного стоматита, хейлита и энантемы неба. Эти проявления СКВ в Российской когорте встречались значительно реже ($p < 0,0001$). Гематологические нарушения в виде лейкопении и тромбоцитопении в Российской когорте наблюдались у незначительного количества пациентов – у 11% и у 3% соответственно. У пациентов Республики Казахстан лейкопения диагностировалась значительно чаще у 29% человек ($p < 0,0001$).

Среди иммунологических нарушений в Киргизской Республике было наименьшее количество пациентов с высоким уровнем антител к ДНК – 198 (33%) человек по сравнению с РФ и Республикой Казахстан – 276 (69%) и 93 (91%) человек соответственно. Гипокомplementемия реже наблюдалась у пациентов казахской

когорты (41%, n = 42) по сравнению с когортами РФ 200 (50%) и Киргизской республики 324 (54%).

3.5. Необратимые повреждения органов у обследованных групп пациентов трех стран

Необратимыми считались повреждения в органе (НПО) или системе, зарегистрированные у пациента после дебюта СКВ и сохраняющиеся от шести месяцев и более. Как представлено в Таблице 9, у пациентов Киргизской Республики НПО выявлены только у 19% пациентов, в то время как в когорте Казахстана они наблюдались практически у 90% пациентов, а в Российской когорте – в 56% случаев, но значительно реже. Несмотря на то, что у пациентов Киргизской Республики НПО встречались редко (Таблица 17), в основном, они были связаны с необратимым поражением жизненно-важных органов, а именно с развитием легочной гипертензии и легочного фиброза, сердечно-сосудистыми катастрофами, тромбозами и развитием хронической почечной недостаточности.

Особенностью Казахской когорты было наличие у больных СКВ значимого количества рубцовой хронической алопеции, поражений костно-мышечной системы, причем приоритетно за счет развития мышечной слабости и артропатии Жаку; высокой частоты когнитивных нарушений; сердечно-сосудистых событий и хронической почечной недостаточности (Таблица 16). Среди НПО в Российской когорте чаще наблюдалось развитие катаракты – у 109 (27%) пациентов, поражение костно-мышечной системы в результате развития остеопороза, асептических некрозов и артропатии Жаку. На втором месте было поражение сердечно-сосудистой системы, в основном, за счет поражения клапанного аппарата сердца, развития стенокардии, инфаркта миокарда и кардиомиопатии. Более часто, чем в других когортах, в Российской когорте выявлялись сахарный диабет, ранняя аменорея и значимо большое число венозных тромбозов.

Всего у 1102 обследованных пациентов с СКВ НПО были выявлены у 426 (39%) человек. Как представлено на Рисунке 8, низкий ИП (1 балл) наблюдался у

198 (18%) человек. Средний (от 2–4 баллов) – у 191 (17% человек) и высокий (от 5 до 8 баллов) – у 37 (3%) человек.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика необратимых повреждений органов в трех странах

Локализация и вид поражения	Российская Федерация ¹ , n = 400		Киргизская Республика ² , n = 600		P ¹⁻²	Республика Казахстан ³ , n = 102		P ¹⁻³
	N	%	n	%		n	%	
Орган зрения:	144	36	7	1,1	< 0,0001	14	14	< 0,0001
– катаракта	109	27	6	1	< 0,0001	7	7	< 0,0001
– изменения сетчатки	35	8	1	0,1	< 0,0001	9	9	–
Нервная система:	46	11	24	4	0,001	27	27	0,0001
– когнитивные нарушения	20	5	6	1	0,001	22	22	< 0,0001
– судороги	8	2	0	0	< 0,0001	5	5	–
– инсульты	12	3	18	3	–	4	4	–
– полинейропатия	6	2	0	0	0,0005	4	4	–
Почки:	12	3	36	6	0,02	18	18	< 0,0001
– клубочковая фильтрация < 50 мл/мин	11	2	18	3	–	6	6	0,02
– или конечная стадия почечного заболевания	1	0,2	18	3	< 0,0001	3	3	< 0,0001
Легкие:	28	7	26	4	0,03	7	7	–
– легочная гипертензия	9	2	18	3	–	1	1	–
– легочный фиброз	14	4	8	1,3	< 0,0001	3	3	–
– плевральный фиброз (рентгенологически)	5	1	0	0	< 0,0001	5	5	< 0,0001
Сердечно-сосудистая система:	77	19	71	16	–	14	14	–
– стенокардия	15	4	8	1,3	0,006	1	1	–
– инфаркт миокарда	6	2	4	0,6	–	2	2	–
– кардиомиопатия	10	3	2	0,3	0,0003	5	5	–
– поражение клапанов сердца	36	9	57	10	–	5	5	< 0,0001
Периферические сосуды:								
– венозные тромбозы	48	12	26	4	0,01	3	3	0,04
Костно-мышечная система:	96	24	6	1	< 0,0001	39	39	0,002
– мышечная атрофия или слабость	0	0	0	0	–	20	20	< 0,0001
– артропатия Жаку	36	9	3	0,5	< 0,0001	15	15	< 0,0001
– остеопороз	23	6	1	0,1	< 0,0001	11	11	< 0,0001
– аваскулярный некроз	37	9	2	0,3	0,001	4	4	< 0,0001
Кожа:	4	1	7	1,1	–	72	71	< 0,0001
– рубцовая хроническая алопеция	2	0,5	4	0,6	–	72	71	< 0,0001
– обширное рубцевание или	2	0,5	3	0,5	–	7	7	–
– изъязвление кожи	0	0	0	0	–	2	2	< 0,0001
Сахарный диабет	16	4	5	0,8	< 0,0001	3	3	–
Онкологические заболевания	7	2	0	0	< 0,0001	2	2	–
Ранняя аменорея	16	4	0	0	< 0,0001	0	0	< 0,0001

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись при помощи двустороннего Z критерия для сравнения процентов

Максимальный счет ИП SLICC был 8 баллов у одной из пациенток республики Казахстан и включал «мышечную атрофия или слабость» (1 балл), «алопецию» (1 балл), «обширное рубцевание» (1 балл), «остеопороз» (1 балл), «венозный тромбоз» (1 балл) и «конечную стадию почечного заболевания» (3 балла). Счет ИП

SLICC = 7 был выявлен у двух человек казахской когорты и включал «рак шейки матки» (1 балл), «алопецию» (1 балл), «остеопороз» (1 балл), «артропатию Жаку» (1 балл), «мышечную атрофия или слабость» (1 балл) и «клубочковую фильтрацию менее 50 мл/мин» (1 балл) у одной пациентки, а также «алопеция» (1 балл), «остеопороз» (1 балл), «мышечную атрофию или слабость» (1 балл), «протеинурию более 3,5 г за 24 часа» (1 балл), «катаракту» (1 балл) и «артропатию Жаку» (1 балл) у другой больной.

В Российской когорте только в одном случае был счет баллов ИП SLICC = 7 и включал «клубочковую фильтрацию менее 50 мл/мин» (1 балл), «стенокардию» (1 балл), «инфаркт миокарда» (1 балл), «артропатию Жаку» (1 балл), «асептический некроз» (1 балл), «сахарный диабет» (1 балл) и «раннюю аменорею» (1 балл). В Киргизской когорте в основном преобладали пациенты с низким индексом повреждения. Максимальный индекс повреждения 5 баллов был у одной пациентки за счет развития «конечной стадии почечного заболевания» (3 балла), «легочной гипертензии» (1 балл) и «венозного тромбоза» 1 балл. Наибольшая частота пациентов с высоким ИП была выявлена в Российской и Казахской когортах, – у 28 (7%) пациентов и 9 (9%) соответственно.

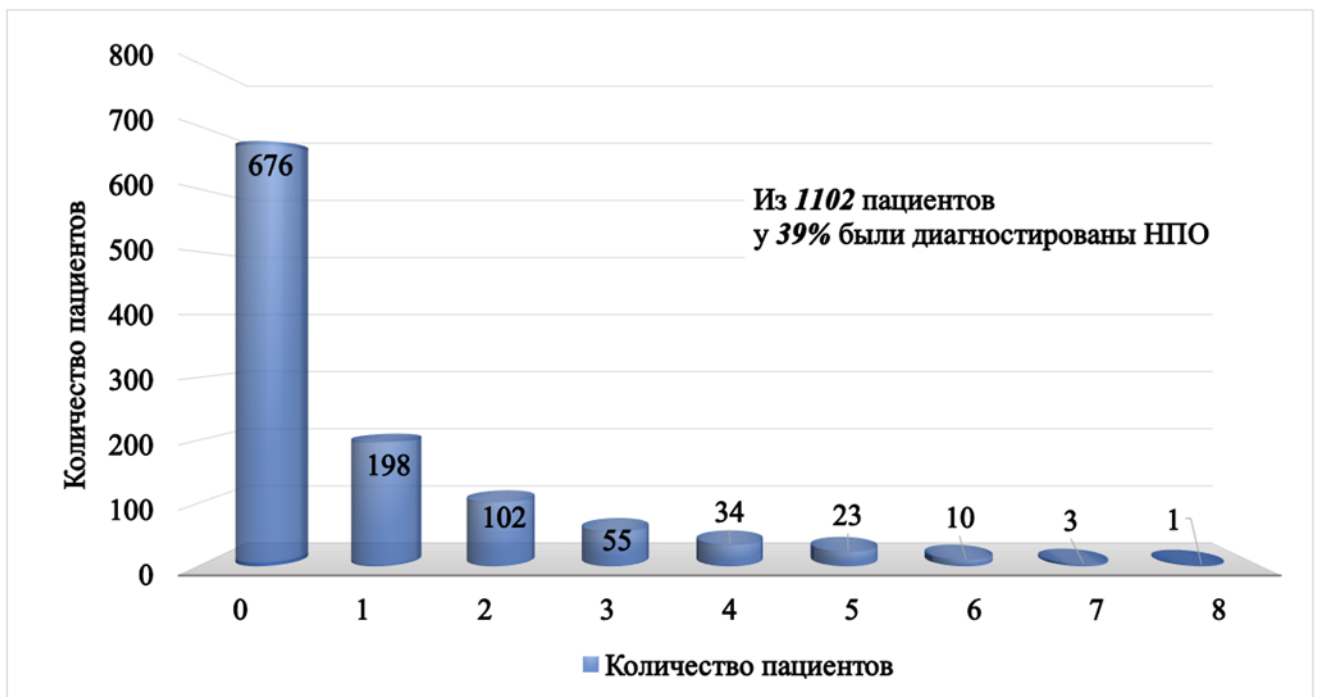


Рисунок 8 – Суммарный счет ИП SLICC у обследованных пациентов с СКВ (n = 1102)

Для выявления факторов, влияющих на развитие НПО, пациенты условно были разделены на две группы для проведения межгруппового сравнения по Манну – Уитни. В первую группу вошло 676 пациентов с ИП SLICC = 0, во вторую – 426 с ИП SLICC > 1 (Таблица 18).

Так, пациенты с ИП SLICC > 1 были более старшего возраста, в среднем $36,57 \pm 12,01$ лет, с большей длительностью заболевания, в среднем $34,15 \pm 12,10$ месяца, и с достоверно большим количеством обострений СКВ за период болезни по сравнению с пациентами без повреждений, ИП SLICC = 0 ($p < 0,0001$). Также пациенты с ИП SLICC > 1 достоверно дольше находились на терапии ГК (в среднем в течении $83,29 \pm 66,01$ месяцев), и у них после верификации диагноза для купирования активности СКВ использовались более высокие дозы ГК $42,12 \pm 16,68$ мг/сутки по сравнению с пациентами без повреждений, ИП SLICC = 0 ($p = 0,04$; $p = 0,03$).

Таблица 18 – Факторы, влияющие на ИП SLICC (n = 1102)

<i>Факторы</i>	<i>ИП SLICC = 0, n = 676</i>	<i>ИП SLICC > 1, n = 426</i>	<i>P*</i>
Возраст, лет	31,29±10,13	36,57±12,01	< 0,0001
Длительность заболевания, мес.	25,77±9,13	34,15±12,10	< 0,0001
Количество обострений за период болезни	2,10±1,36	3,64±2,55	< 0,0001
Дозы ГКС при верификации диагноза, мг	34,90±21,61	42,12±16,68	0,03
Длительность терапии ГК, мес.	69,97±42,30	83,29±66,01	0,04
<i>Примечание – * – p < 0,05 межгрупповое сравнение Манна – Уитни</i>			

3.6. Терапия, применяемая в реальной клинической практике у больных СКВ

Были проанализированы данные анамнеза пациентов по дозам ГК, которые применялись сразу после постановки диагноза, подсчитаны и сравнены кумулятивные дозы в/в ГК (пульс-терапии) и ЦФ за весь период болезни. Как представлено в Таблице 18, при верификации диагноза самые высокие дозы ГК назначались пациентам в РФ и Киргизской Республике и составили в среднем $40,51 \pm 19,3$ и $37,46 \pm 19,3$ мг в сутки, по сравнению с пациентами Республики Казахстан, которые

получали в дебюте в среднем $26,13 \pm 14,9$ мг в сутки ($p < 0,0001$). Длительность приема ГК в РФ и Республике Казахстан была сопоставима и составила 48 [18; 106] и 37 [13; 84] месяцев соответственно. Длительность терапии ГК была достоверно меньше в Киргизской когорте и составила в среднем 24 месяца ($p < 0,0001$). За период болезни достоверно более высокие кумулятивные дозы в/в ГК ($6921,44 \pm 2250,0$ мг) и ЦФ ($7720,53 \pm 5856,3$ мг) применялись у пациентов РФ, что весьма оправданно, так как практически у половины пациентов (48%) Российской когорты диагностировался волчаночный нефрит (Таблица 2) ($p < 0,0001$). Однако у пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан несмотря на то, что частота развития ВН практически не отличалась от российской и составила 38% и 46% соответственно, кумулятивные дозы в/в ГК были ниже $2895,87 \pm 2609,7$ мг и $1488,61 \pm 899,2$ мг, а ЦФ – $1869,9 \pm 755,7$ мг и $1236,84 \pm 872,2$ мг соответственно. Возможно именно с «недолечиванием» можно связать высокий уровень развития НПО почек у 6% и 18% пациентов соответственно (Таблица 8), а также и рубцовой хронической алопеции у 71% пациентов из Республики Казахстан.

В реальной клинической практике на момент госпитализации все 100% пациентов принимали ГК *per os*, причем достоверно более низкие средние дозы назначались пациентам Республики Казахстан ($12,33 \pm 9,8$ мг/сутки), наибольшие – пациентам Киргизской Республики ($23,2 \pm 19,9$ мг/сутки, Таблица 19).

Среди цитостатических препаратов в Киргизской Республике чаще использовался ЦФ – у 384 (64%) пациентов и метотрексат у 162 (27%) ($p < 0,0001$). Мофетила микофенолат (ММФ) чаще в 46% случаев назначался в Республике Казахстан, в то время как назначение ЦФ и ММФ в РФ было практически равнозначным и составило 23% и 18% соответственно ($p < 0,0001$). Гидроксихлорохин практически в три раза чаще назначался пациентам РФ, чем пациентам Киргизской Республики и Республики Казахстан ($p < 0,0001$). Использование ГИБП у больных СКВ в РФ составляло 46% (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения), в то время как пациенты Киргизской Республики и Республики Казахстан смогли получить это лечение лишь соответственно в 2% и 9% путем самостоятельного приобретения препаратов.

Таблица 19 – Терапия СКВ, применяемая в реальной клинической практике в трех странах

	<i>РФ</i> ¹ , n = 400	<i>Киргизская Республика</i> ² , n = 600	<i>P</i> ^{1,2}	<i>Республика Казахстан</i> ³ , n = 102	<i>P</i> ^{2,3}
Длительность терапии ГК, мес., ME [IQR]	48 [18; 106]	24 [7,2; 84]	< 0,0001	37 [13; 84]	–
Средняя доза ГК внутрь, мг	17,8±12,0	23,2±19,9	< 0,0001	12,33±9,8	< 0,0001
Доза ГК при верификации диагноза внутрь, мг	40,51±19,3	37,46±19,3	–	26,13±14,9	< 0,0001
Суммарные дозы в/в ГК, мг	6921,44±2250,0	2895,87±2609,7	< 0,0001	1488,61±899,2	< 0,0001
Кумулятивные дозы ЦФ за период болезни, мг	7720,53±5856,3	1869,9±755,7	< 0,0001	1236,84±872,2	< 0,0001
ЦФ, n (%)	92 (23%)	384 (64%)	< 0,0001	22 (22%)	–
АЗА, n (%)	52 (13%)	114 (19%)	0,01	10 (10%)	–
ММФ, n (%)	72 (18%)	24 (4%)	< 0,0001	46 (46%)	< 0,0001
МТ, n (%)	56 (14%)	162 (27%)	< 0,0001	9 (9%)	–
Гидроксихлорохин, n (%)	268 (67%)	156 (26%)	< 0,0001	51 (51%)	0,02
Ритуксимаб, n (%)	136 (34%)	12 (2%)	< 0,0001	5 (5%)	< 0,0001
Белимумаб, n (%)	24 (6%)	0	< 0,0001	4 (4%)	< 0,0001

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат

3.7. Летальные исходы из анализа данных трех когорт пациентов

Несмотря на достаточно широкий разброс клинических проявлений СКВ в трех когортах, наличие значимого количества необратимых повреждений органов и систем, достаточно высокую активность заболевания в момент госпитализации, количество летальных исходов было небольшим и составило 0,7% у пациентов РФ и 4% у пациентов Киргизской Республики. Среди пациентов Республики Казахстан летальных случаев во время анализируемой госпитализации не было.

Как представлено в Таблице 20, причинами летальных исходов у половины пациентов (2%) было развитие НПО в виде терминальной почечной недостаточности, связанной с длительно текущим ВН у пациентов Киргизской Республики. У 1,5% пациентов причиной смерти стало развитие полиорганной недостаточности в связи с нарастанием активности СКВ и у 0,5% пациентов – инфекционные осложнения (у семи пациентов – развитие внутрибольничной пневмонии и у одной – диссеминированного туберкулеза).

Таким образом, результаты проведенного анализа данных свидетельствуют о существенных различиях социально-демографического статуса пациентов, характере и частоте клинических проявлений и необратимых повреждениях органов, течения СКВ в дебюте заболевания, активности СКВ, назначенной фармакотерапии пациентов с СКВ моноэтнических когорт РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан.

Таблица 20 – Причины летальных исходов у пациентов с СКВ (n = 1102)

	<i>РФ¹, n = 400</i>	<i>Киргизская Республика², n = 600</i>	<i>Республика Казахстан³, n = 102</i>
Число летальных исходов	3 (0,7%)	29 (4%)	0
Причины			
ОПН	1 (0,2%)	3 (0,5%)	0
ХПН		12 (2%)	0
Инфекции	2 (0,5%)	5 (0,8%)	0
Легочное кровотечение	0	2 (0,3%)	0
Кома	0	2 (0,3%)	0
Поперечный миелит	0	1 (0,16%)	0
Пневмонит	0	3 (0,5%)	0
ТЭЛА	0	1 (0,16%)	0

Существенные различия были выявлены в социальном статусе. Так, в РФ преобладали работающие пациенты, с высшим образованием, у неработающих в большинстве случаев была установлена группа инвалидности. На момент исследования в РФ выявлено достоверно большее количество пациенток с беременностью на разных сроках гестации.

Выявлены достоверные различия по возрасту дебюта СКВ. Так, в РФ СКВ чаще начиналась в возрасте до 18 лет, а в Киргизской Республике и Республике Казахстан – после 35 лет. В Российской когорте, по сравнению с Киргизской и Казахской когортами, наблюдалось достоверно более длительное течение СКВ, в то время как наименьшее время верификации диагноза отмечалось в Республике Казахстан (в среднем 4 месяца).

По сравнению с пациентами Киргизской Республики и Республики Казахстан, активность СКВ по индексу SLEDAI2K у пациентов РФ была достоверно ниже, а частота ремиссии и низкой активности заболевания достигалась чаще ($p < 0,0001$). В то же время высокая и очень высокая активность (более 20 баллов) в 1,5–2,0 раза чаще встречались у пациентов СКВ Киргизской Республики и Республики Казахстан.

Волчаночный нефрит выявлялся приблизительно одинаково часто – у 149 (37%) пациентов РФ, 246 (41%) пациентов Киргизской Республики и 33 (32%) пациентов Республики Казахстан. У пациентов из Киргизской Республики на момент госпитализации преобладали: нейропсихические проявления, признаки васкулита, часто сопровождающиеся лихорадочным синдромом. Реже выявлялись полиартрит, лейкопения и тромбоцитопения. У пациентов Республики Казахстан приоритетно преобладали поражения кожи, полиартрит и нейропсихические проявления СКВ. Среди клинических проявлений СКВ у пациентов Российской когорты преобладали активный волчаночный нефрит, серозиты, также наблюдалось значительное количество поражений кожи и суставов. Особенностью пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан было большое количество пациентов с развитием алопеции и язвенного стоматита.

Среди иммунологических нарушений в Киргизской Республике было наименьшее количество пациентов с высоким уровнем антител к ДНК (33%, $n = 198$) против 276 (69%) в РФ и 93 (91%) Республике Казахстан. Гипокомplementемия реже наблюдалась у пациентов Казахской когорты – у 42 (41%) больных по сравнению с РФ 200 (50%, $n = 200$) и Киргизской Республикой (54% $n = 324$).

В Российской когорте преобладали пациенты с хроническим течением СКВ, в то время как в Киргизской Республике и Республике Казахстан более чем в 50% случаев диагностировался острый вариант дебюта. Практически только в когорте РФ выявлялись АФС и синдром Шегрена.

Наибольшее число пациентов с развитием необратимых повреждений органов отмечено в РФ и Республике Казахстан (56% и 90% соответственно), в Киргиз-

ской республике – только 19%. Несмотря на то, что у пациентов Киргизской республики НПО встречались редко, однако они в основном были обусловлены поражением жизненно-важных органов, часто с развитием легочной гипертензии и легочного фиброза, хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистыми катастрофами.

Особенностью Казахской когорты было наличие значимого количества рубцовой хронической алопеции, поражений костно-мышечной системы, причем приоритетно за счет развития мышечной слабости и артропатии Жаку; высокой частоты когнитивных нарушений; и сердечно-сосудистых событий. Среди НПО Российской когорты на первом месте было развитие катаракты у 27% пациентов, чаще чем в азиатских когортах выявлялся остеопороз, асептический некроз, сахарный диабет, ранняя аменорея, тромбозы. Частота выявления развития > 1 НПО, независимо от национальности, ассоциировалась с более старшим возрастом, большей длительностью болезни, частотой обострений, числом госпитализаций ($p = 0,0001$), а также с длительностью применения и дозами ГК ($p = 0,03$).

В Киргизской когорте чаще использовался ЦФ ($p < 0,0001$), а длительность применения ГК была достоверно меньше, чем Российской и Казахской когортах. В тоже время за весь период болезни достоверно более высокие кумулятивные дозы ГК и ЦФ ($p < 0,0001$) применялись у пациентов РФ. Количество летальных исходов было небольшим и составило 0,7% у пациентов РФ и 4% у пациентов Киргизской Республики. Среди пациентов Республики Казахстан летальных случаев во время анализируемой госпитализации не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ II)
**Глава 4. ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ
(ФЕНОТИПЫ) СКВ ПО ДАННЫМ ИЗУЧЕНИЯ 400 ПАЦИЕНТОВ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

В предыдущей главе нами была представлена гетерогенность системной красной волчанки внутри различных этнических групп. В настоящей главе мы выделили и проанализировали основные клинико-иммунологические варианты (фенотипы) СКВ, основываясь на данные 400 пациентов с СКВ, обследованных в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Характеристика пациентов представлена в Таблицах 10, 16 и 19. На первоначальном этапе было сформулировано *понятие клинико-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ как совокупности характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, а также ответа на терапию и прогноза.*

Деление СКВ на *клинико-иммунологические варианты (фенотипы)* проводилось методом построения гипотез, в основе которых лежали известные факторы: клинические проявления СКВ, лабораторные и иммунологические показатели, используемые терапевтические схемы лечения. Высказывалось наиболее вероятное, «известное» предположение о том, что имеются различия между больными СКВ с волчаночным нефритом и с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания, между больными СКВ с АФС и без АФС, между больными СКВ с сопутствующим Шегрена и без синдрома Шегрена, между больными с дебютом до 18 лет и с началом СКВ в более старшем возрасте. В соответствии с этим определением нами было выделено *5 клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ:*

- 1) СКВ с развитием волчаночного нефрита;
- 2) СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями;
- 3) СКВ в сочетании с АФС;
- 4) СКВ в сочетании с синдромом Шегрена;
- 5) СКВ с дебютом в детском возрасте (до 18 лет).

<p>1.1. Эритема лица 2.2. Фотодерматит 3.3. Генерализованные эритематозные высыпания 4.4. Подострая кожная красная волчанка. 5.5. Токсический эпидермальный некролиз 6.6. Капилляриты 7.7. Дискоидная красная волчанка. 8.8. Поражение слизистых 9.9. Алопеция 10.10. Васкулит 11.11. Полиартрит 12.12. Миозит 13.13. Плеврит 14.14. Пневмонит 15.15. Перикардит 16.16. Эндокардит 17.17. Миокардит 18.18. Гидроторакс 19.19. Асцит 20.20. Поражение нервной системы 21.21. Сухой кератоконъюнктивит 22.22. Паренхиматозный сиалоденит 23.23. Тромбоз 24.24. Наследственные тромбофилии 25.25. СКВ с нефритом 26.26. СКВ с внепочечными проявлениями 27.27. СКВ с АФС 28.28. СКВ с синдромом Шегрена 29.29. Дебют до 18 лет 30.30. Пол</p>	<p>Клинические параметры СКВ</p>	<p>1.1. АНФ 2.2. Антитела к дсДНК 3.3. Антитела к Sm антигену 4.4. Волчаночный антикоагулянт 5.5. Антитела к Ro\SSA 6.6. Антитела к La\SSB 7.7. Ревматоидный фактор 8.8. АЦЦП 9.9. ЛПРВ 10.10. аКЛ 11.11. Антитела к β2ГП1 12.12. Положительный Кумбс тест 13.13. Анемия 14.14. Лимфопения 15.15. Лейкопения 16.16. Тромбоцитопения</p>	<p>Лабораторные и иммунологические маркеры</p>	<p>1.1. Доза ГК внутрь 2.2. Доза ГК дебют 3.3. ПТ 4.4. ЦФ 5.5. ММФ 6.6. АЗА 7.7. МТ 8.8. Гидроксихлорохин 9.9. Ритуксимаб 10.10. Антикоагулянты</p>	<p>Препараты, применяемые для лечения СКВ</p>
---	----------------------------------	---	--	--	---

Примечание – ГК – глюкокортикоиды, ЦФ – циклофосфан, АЗА – азатиоприн, ММФ – мофетиламикофенолат, МТ – метотрексат, ПТ – пульс-терапия ГК, АНФ – антинуклеарный фактор, АЦЦП – аКЛ-антитела к кардиолипинам, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, Анти- β 2-ГП 1 – антитела к β 2 гликопротеину 1, дсДНК – двуспиральная ДНК, ЛПРВ – ложноположительная реакция Вассермана

Рисунок 9 – Параметры 400 пациентов с СКВ российской когорты, отобранных для проведения кластерного и многофакторного анализов

Для подтверждения этого теоретического предположения был проведен кластерный и многофакторный анализы, а также попарный сравнительный анализ разных *клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ*. Представляем полученные данные.

4.1. Кластерный анализ клинических, лабораторных признаков СКВ и применяемых лекарственных средств у 400 больных Российской когорты

С целью классификации признаков и выделения **клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ** был выполнен кластерный анализ и построена дендограмма с вычислением Евклидова расстояния по методу Варда. Для проведения кластерного анализа были отобраны данные 400 пациентов с СКВ Российской когорты, включающие 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров (Рисунок 9).

Последовательность объединения кластеров представлена в виде древовидной диаграммы (Рисунок 10). Визуальный анализ дендрограммы свидетельствует о том, что наиболее оптимальным является выделение пяти кластеров.

Первый кластер включает пациентов с СКВ в сочетании с АФС. В него сгруппировались как клинические признаки, свойственные АФС: наследственные тромбофилии и тромбоз, так и его иммунологические параметры: аКЛ и антитела к В2ГП1, а также основная группа препаратов, используемая для его лечения-антикоагулянты.

Второй кластер объединил пациентов с дебютом до 18 лет, у которых нередко наблюдается поражение нервной системы, генерализованные эритематозные высыпания, развитие васкулита, капилляритов, алопеции и тромбоцитопении.

Третий кластер сгруппировал пациентов СКВ в сочетании с синдромом Шегрена со свойственными только им такими клиническими проявлениями как сухой кератоконъюнктивит и хронический паренхиматозный сиалоденит, а также специфические иммунологические маркеры в виде ревматоидного фактора, антител к SS-A/Ro и антител к SS-B/La, к Sm антигену.

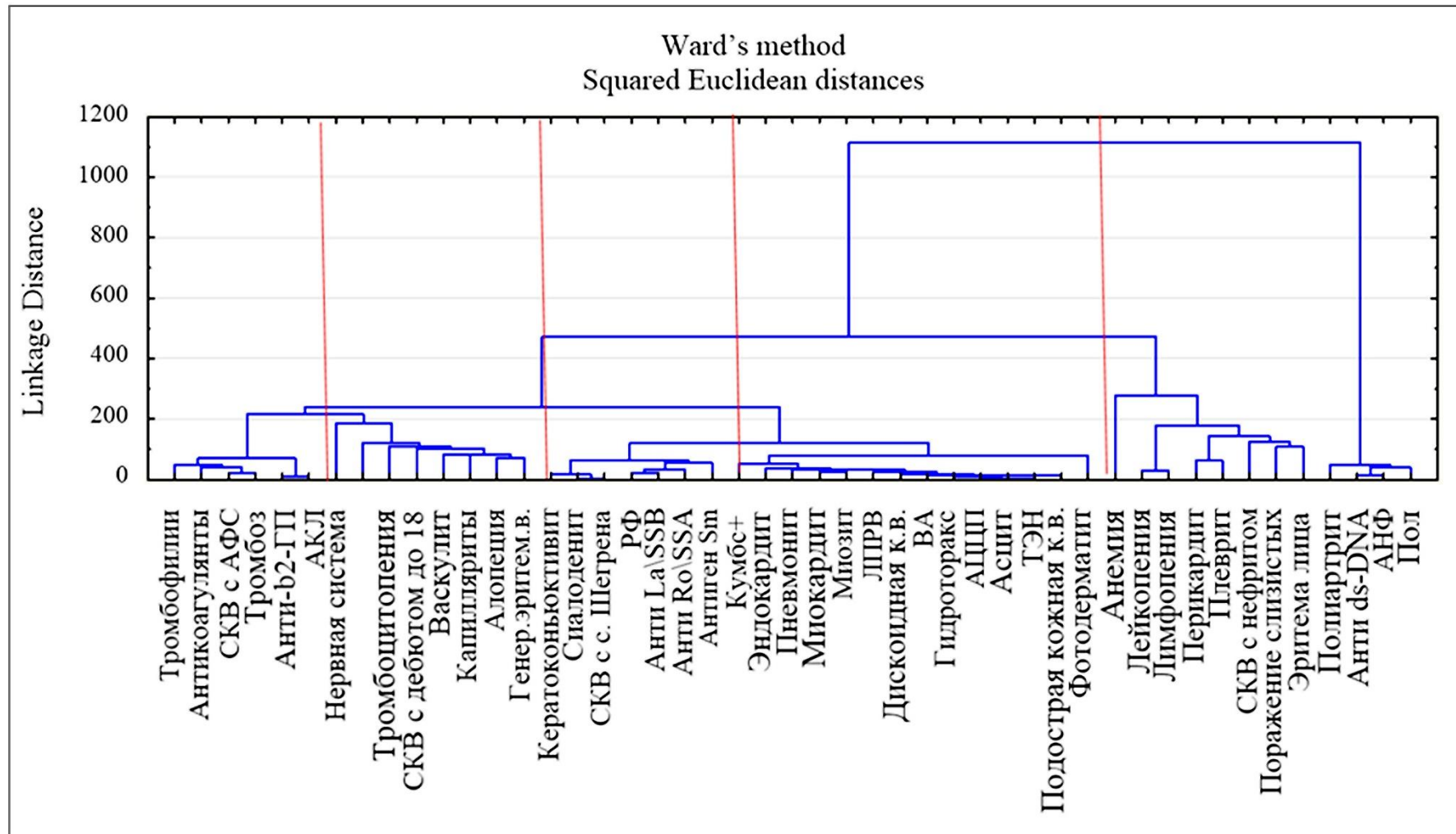


Рисунок 10 – Дендограмм с построением Евклидова расстояния по методу Варда

В четвертый кластер вошли пациенты СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями: эндокардит, пневмонит, миокардит, миозит, дискоидная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, асцит, гидроторакс, токсический эпидермальный некролиз и фотодерматит и иммунологическими нарушениями: положительный Кумбс тест, положительные ЛПРВ, ВА.

Пятый кластер объединил пациентов с волчаночным нефритом со следующими клиническими признаками заболевания: анемия, лейкопения, перикардит, плеврит, поражение слизистых, эритема лица, полиартрит; и иммунологическими признаками заболевания – антитела к дсДСДНК и АНФ.

Таким образом, полученные данные кластерного анализа классифицируют выбранные признаки в пять **клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ**.

4.2. Многофакторный анализ клинических и лабораторных признаков СКВ 400 больных Российской когорты

При анализе отобранных клинических, лабораторных показателей, применяемых в лечении препаратов, использовали также факторный анализ по методу выделения главных компонент. С целью группировки признаков в независимые факторы проведено математическое ортогональное вращение факторов по методу варимакс (с нормированием факторных нагрузок).

В анализ включены те же данные 400 пациентов с СКВ Российской когорты, включающие 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров (Рисунок 8).

В результате проведения факторного анализа (Таблица 21) было выявлено распределение признаков внутри каждого фактора (в данном случае **клинико-иммунологическим варианта [фенотипа]**), а также степень корреляции признаков с выделенным фактором. Было выявлено 9 основных факторов, каждый из которых соответствовал определенному фенотипу СКВ.

Так, к первому фактору (СКВ в сочетании с АФС), так же, как и к первому кластеру, относились клинические признаки, свойственные пациентам с АФС, такие как тромбоз и наследственные тромбофилии ($r = 0,69$ и $0,42$). Среди иммунологических маркеров с первым фактором коррелировали ВА, ЛПРВ, аКЛ, антитела к В2ГП1 (r от $0,45$ до $0,79$). Среди используемой терапии у пациентов с СКВ только антикоагулянты коррелировали с первым фактором ($r = 0,73$).

Второму, пятому и восьмому факторам соответствовала с высоким коэффициентом корреляции СКВ с развитием ВН и включала следующие признаки: плеврит, перикардит, гидроторакс, анемию, лейкопению, лимфопению, тромбоцитопению с коэффициентами корреляции от $0,38$ до $0,82$. Среди препаратов, используемых для лечения пациентов с СКВ, с этими факторами коррелировали ПТ, ЦФ и ритуксумаб (r от $0,29$ до $0,85$). Не выявлена корреляция иммунологических маркеров СКВ с этими факторами.

Третий фактор (СКВ с синдромом Шегрена) объединил такие признаки как сухой кератоконъюнктивит, хронический паренхиматозный сиалоденит, ревматоидный фактор, антитела к SS-A/Ro и к SS-B/La, антитела к Sm антигену (r от $0,49$ до $0,88$). Все признаки, входящие в третий фактор, полностью повторили параметры третьего кластера.

Четвертый и шестой факторы с высоким уровнем корреляции соотносились с СКВ с дебютом до 18 лет и объединили следующие признаки: поражение нервной системы, нефрит и лейкопению (r от $0,31$ до $0,53$). Среди иммунологических маркеров с этими факторами соотносились положительный Кумбс-тест, АНФ, антитела к дсДНК (r от $0,34$ до $0,91$). Из терапии – дозы ГК per os в дебюте и на момент обследования, гидроксихлорохин (r от $0,29$ до $0,89$).

Пятый и девятый факторы относились к СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями и были представлены сочетанием признаков, включающих фотодерматит, эритему лица, генерализованные эритематозные поражения, полиартрит, миозит, анемию и ЛПРВ (r от $0,26$ до $0,28$).

Таблица 21 – Коэффициенты корреляции признаков СКВ с выделенными факторами при проведении эксплораторного многофакторного анализа

	1-й фактор СКВ с АФС	2-й фактор СКВ с ВН	3-й фактор СКВ с синдромом Шегрена	4-й фактор СКВ с дебютом до 18 лет	5-й фактор СКВ с ВН	6-й фактор СКВ с дебютом до 18 лет	7-й фактор СКВ с внепочечными проявлениями	8-й фактор СКВ с ВН	9-й фактор СКВ с внепочечными проявлениями
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
Пол	0,13	0,04	0,07	0,06	0,13	0,04	0,01	0,03	0,05
Эритема лица	0,14	0,05	0,08	0,15	0,04	0,05	0,09	0,13	0,34
Фотодерматит	0,08	0,10	0,04	0,06	0,08	0,05	0,01	0,04	0,48
Генер. эритем. в.	0,02	0,06	0,09	0,11	0,08	0,04	0,23	0,13	0,31
Подострая кожная к.в.	0,02	0,13	0,14	0,04	0,05	0,02	0,30	0,09	0,13
ТЭН	0,06	0,00	0,02	0,03	0,02	0,24	0,20	0,12	0,30
Капилляриты	0,02	0,15	0,03	0,17	0,06	0,17	0,58	0,01	0,12
Дискоидная к.в.	0,10	0,02	0,13	0,05	0,03	0,24	0,05	0,23	0,01
Поражение слизистых	0,07	0,09	0,11	0,10	0,15	0,01	0,64	0,09	0,15
Алопеция	0,01	0,03	0,08	0,08	0,16	0,11	0,50	0,14	0,00
Васкулит	0,20	0,02	0,06	0,18	0,22	0,11	0,31	0,07	0,01
Полиартрит	0,14	0,03	0,03	0,04	0,15	0,00	0,12	0,05	0,27
Миозит	0,02	0,04	0,03	0,08	0,17	0,15	0,09	0,02	0,35
Плеврит	0,12	0,07	0,01	0,06	0,04	0,03	0,09	0,50	0,18
Пневмонит	0,00	0,09	0,12	0,03	0,21	0,11	0,10	0,34	0,01
Перикардит	0,07	0,00	0,03	0,06	0,04	0,13	0,04	0,57	0,22
Эндокардит	0,09	0,04	0,05	0,06	0,04	0,03	0,13	0,19	0,12
Миокардит	0,09	0,04	0,09	0,09	0,31	0,00	0,01	0,09	0,16
Гидроторакс	0,03	0,04	0,08	0,03	0,22	0,12	0,11	0,55	0,14
Асцит	0,02	0,07	0,04	0,05	0,02	0,03	0,12	0,21	0,02
Нервная система	0,09	0,01	0,02	0,32	0,14	0,11	0,11	0,12	0,12
Анемия	0,02	0,02	0,04	0,08	0,32	0,24	0,05	0,17	0,29
Лимфопения	0,03	0,05	0,03	0,04	0,82	0,12	0,19	0,04	0,03
Лейкопения	0,06	0,01	0,05	0,05	0,83	0,08	0,13	0,02	0,02
Тромбоцитопения	0,05	0,07	0,02	0,02	0,39	0,17	0,15	0,15	0,04
Кератоконъюнктивит	0,01	0,07	0,78	0,01	0,02	0,06	0,08	0,01	0,09

Продолжение таблицы 21

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
Сиалоденит	0,02	0,11	0,89	0,00	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02
Тромбоз	0,69	0,03	0,03	0,05	0,10	0,02	0,07	0,19	0,11
Наследственные тромбофилии	0,42	0,02	0,05	0,16	0,01	0,06	0,11	0,05	0,22
АНФ	0,04	0,01	0,03	0,91	0,06	0,03	0,01	0,02	0,08
Антитела к дсДНК	0,04	0,01	0,03	0,92	0,06	0,03	0,01	0,02	0,07
Антитела к Sm антигену	0,01	0,02	0,22	0,03	0,03	0,06	0,42	0,05	0,03
ВА	0,46	0,04	0,00	0,05	0,06	0,02	0,03	0,17	0,04
Антитела к SS-A/Ro	0,18	0,08	0,54	0,02	0,06	0,26	0,21	0,02	0,14
Антитела к SS-B/La	0,11	0,10	0,58	0,01	0,11	0,11	0,08	0,03	0,08
Ревматоидный фактор	0,05	0,14	0,50	0,03	0,06	0,00	0,09	0,05	0,02
АЦЦП	0,07	0,23	0,02	0,02	0,09	0,01	0,02	0,00	0,01
ЛПРВ	0,25	0,05	0,04	0,38	0,11	0,09	0,02	0,03	0,33
АКЛ	0,79	0,08	0,05	0,07	0,02	0,01	0,15	0,04	0,26
Антитела к b2-ГП1	0,77	0,12	0,07	0,06	0,03	0,10	0,16	0,07	0,28
Положительный Кумбс тест	0,10	0,07	0,02	0,34	0,04	0,04	0,05	0,14	0,23
Доза ГК в дебюте	0,05	0,22	0,09	0,03	0,03	0,89	0,02	0,03	0,03
ГКС внутрь	0,05	0,22	0,09	0,03	0,03	0,89	0,02	0,03	0,03
ПТ	0,12	0,86	0,04	0,02	0,05	0,03	0,00	0,01	0,06
ЦФ	0,04	0,67	0,15	0,05	0,09	0,08	0,13	0,09	0,04
ММФ	0,02	0,17	0,02	0,02	0,14	0,01	0,24	0,25	0,30
АЗА	0,04	0,07	0,12	0,05	0,02	0,01	0,15	0,08	0,18
МТ	0,02	0,03	0,24	0,34	0,06	0,30	0,06	0,04	0,11
Гидроксихлорохин	0,10	0,09	0,01	0,12	0,09	0,29	0,28	0,30	0,01
Ритуксимаб	0,04	0,19	0,06	0,03	0,29	0,01	0,19	0,16	0,12
СКВ с нефритом	0,02	0,31	0,12	0,04	0,31	0,10	0,05	0,57	0,19
СКВ с с. Шегрена	0,03	0,12	0,91	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,03
СКВ с АФС	0,86	0,08	0,04	0,01	0,04	0,07	0,07	0,06	0,05
Антикоагулянты	0,73	0,04	0,11	0,08	0,09	0,03	0,15	0,12	0,22
СКВ с дебютом до 18	0,01	0,10	0,19	0,34	0,01	0,27	0,19	0,08	0,25
СКВ с внепочечными проявлениями	0,07	0,05	0,06	0,10	0,04	0,18	0,50	0,04	0,29
<i>Примечание</i> – Метод выделения: метод главных компонент; метод вращения: варимакс с нормализацией Кайзера									

Таким образом, проведенный факторный анализ выявил хорошее соотношение распределения признаков к своим факторам (**клинико-иммунологическим вариантам (фенотипам)**), а также высокий уровень корреляций этих признаков со своим фактором. Данная модель способна объяснить общую дисперсию, составляющую в совокупности 40,4%.

Для выявления фенотипических особенностей, характерных для пациентов каждого кластера, далее был проведен сравнительный анализ полученных групп.

4.3. Фенотипические особенности СКВ с волчаночным нефритом (ВН) и с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ

Включенные в исследование 400 пациентов СКВ Российской когорты были разделены на две группы по клиническому признаку наличия поражения почек, который был у них в анамнезе или наблюдался на момент текущей госпитализации. В первую группу вошли пациенты с ВН. Диагноз ВН был установлен у 192 (48%) из 400 человек (на основании критериев ACR 2004 г. [150], при наличии у пациента суточной протеинурии более 0,5 г/л за сутки и/или эритроцитурии, лейкоцитурии и цилиндрурии более 5 в поле зрения в общем анализе мочи. У 82 (43%) пациентов клинический диагноз был подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов почек. Во вторую группу с преимущественно внепочечными проявлениями включили 208 (52%) пациентов, у которых не наблюдалось поражения почек за весь период болезни.

4.3.1. Сравнительная характеристика пациентов с волчаночным нефритом и без поражения почек

Пациенты обеих групп и с ВН и с преимущественно внепочечными проявлениями были сопоставимы по полу, возрасту и длительности болезни. Как представлено в Таблице 22, в обеих группах преобладали женщины молодого возраста со средней длительностью болезни $7,38 \pm 6,23$ и $7,88 \pm 7,06$ лет соответственно.

У пациентов с ВН на момент текущей госпитализации в клинику наблюдалась достоверно более высокая активность СКВ ($p = 0,01$) по индексу SLEDAI2K $11,54 \pm 9,25$ против $7,95 \pm 6,21$ баллов соответственно. Частота НПО выявлялись в

обеих группах у сопоставимого количества пациентов – 114 (59%) и 109 (52%) соответственно.

Таблица 22 – Общая характеристика пациентов с волчаночным нефритом и без поражения почек

<i>Показатели</i>	<i>СКВ с нефритом, n = 192</i>	<i>СКВ с внепочечными проявлениями, n = 208</i>	<i>P</i>
Женщины	173 (90%)	190 (91%)	–
Мужчины	19 (10%)	18 (9%)	–
Возраст больных (M ± SD), лет:	32,35±9,05	37,61±13,26	–
Длительность болезни (M ± SD), годы:	7,38±6,23	7,88±7,06	–
Индекс SLEDAI2K (M ± SD), балл	11,54± 9,25	7,95±6,21	0,01
ИП SLICC ≥ 1	114 (59%)	109 (52%)	–
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат			

В Таблице 23 у 158 из 192 человек 1-й группы и у 160 из 208 человек 2-й группы были проанализированы события, которые, по мнению пациента, предшествовали появлению первых признаков СКВ. У 82 человек не удалось проследить четкой временной связи с какими-либо событиями из их жизни и возникновением заболевания.

С одинаковой частотой у пациентов обеих групп возникновению заболевания предшествовали: физическая перегрузка, стресс, перенесенная инфекция, прием пероральных гормональных контрацептивов, вакцинация и переохлаждение. В тоже время, ВН достоверно чаще дебютировал после инсоляции – у 49 (26%) пациентов, что было достоверно чаще ($p = 0,001$), чем во 2-й группе больных СКВ – у 26 (13%). В свою очередь, в группе с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ чаще дебютировала после беременности (в 17% против 11% в 1-й группе).

В нашем исследовании проанализированы первые клинические признаки болезни, которые наблюдались у пациентов (Рисунок 11). Согласно полученным результатам у 39% пациентов с ВН инициальными симптомами было поражение почек в виде протеинурии и /или мочевого синдрома, отеочного синдрома, повышения АД, у 16% первым признаком был полиартрит, у 17% – поражение кожи и суставов.

Таблица 23 – События*, предшествовавшие дебюту заболевания обследованных пациентов с волчаночным нефритом и с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания

Фактор	СКВ с нефритом, n = 192		СКВ с внепочечными проявлениями, n = 208		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
	Число	Процент	Число	Процент	
Связи не установлено	34	17%	48	24%	–
Физическая перегрузка	9	5%	10	4%	–
Стресс	23	12%	27	13%	–
Инфекция	26	13%	29	14%	–
Беременность	23	12%	35	17%	–
Прием пероральных гормональных контрацептивов	11	6%	9	4%	–
Инсоляция	49	26%	26	13%	11,1; 0,001 2,4 [1,4-4,0]
Вакцинация	11	6%	13	6%	–
Переохлаждение	6	3%	11	5%	–

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; * – со слов пациентов

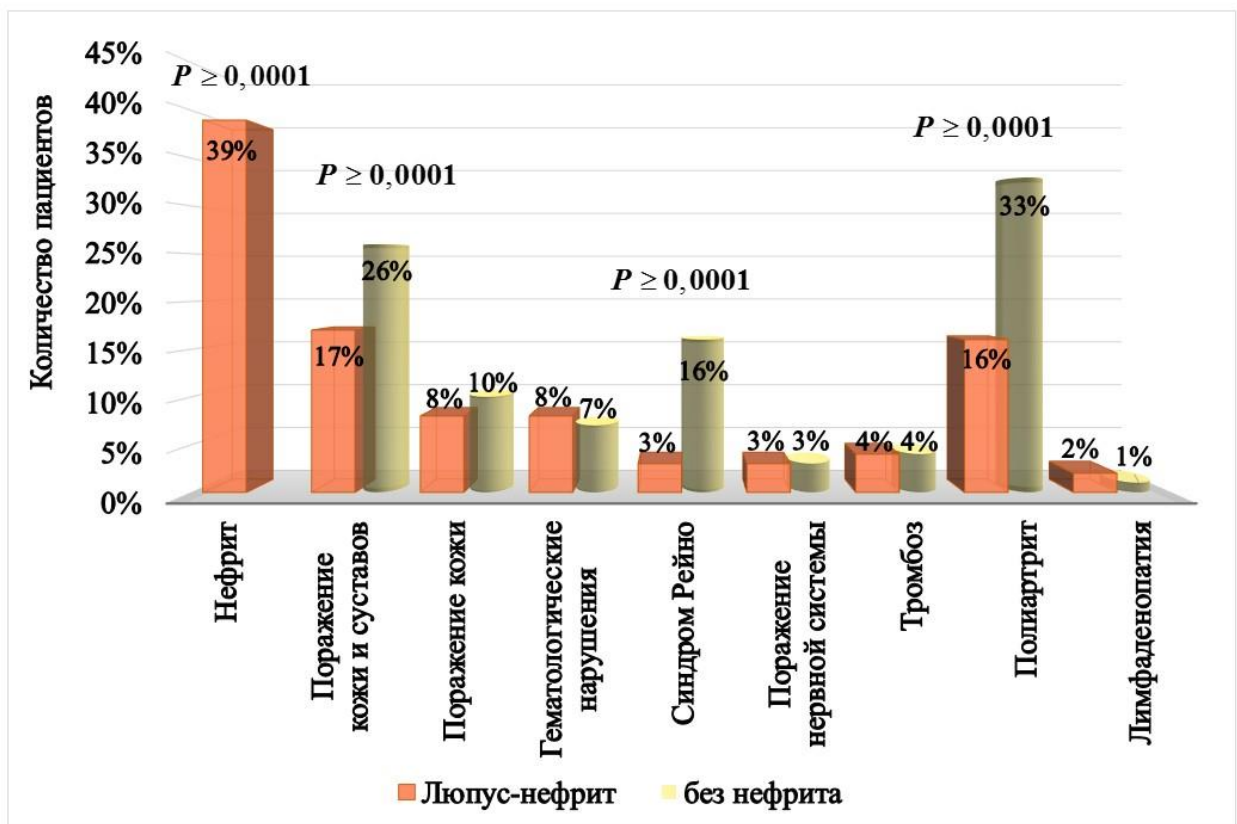


Рисунок 11 – Клинические проявления в дебюте заболевания у пациентов с нефритом и с преимущественно внепочечными проявлениями

В дебюте СКВ (Рисунок 10) в группе ВН изолированное поражение кожи и гематологические нарушения наблюдались у 8% пациентов, поражение нервной системы и синдром Рейно – у 3%, тромбоз – у 4%, лимфаденопатия у 2% человек. В группе пациентов с преимущественно внепочечными проявлениями в дебюте достоверно чаще наблюдались: полиартрит – у 26% пациентов, сочетанное поражение кожи и суставов – у 26%, синдром Рейно – у 16% пациентов ($p \leq 0,0001$). Признаков поражения почек в группе больных с преимущественно внепочечными проявлениями не было за весь период наблюдения, включая дебют заболевания.

В Таблице 24 представлены данные о частоте клинических проявлений СКВ, которые наблюдались у пациентов обеих групп на протяжении всей болезни и текущей госпитализации. Фотосенсибилизация достоверно чаще ($p = 0,01$) выявлялась у пациентов с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ (у 46 [22%] пациентов против 25 [13%] у больных СКВ с ВН. Из поражений кожи при ВН достоверно чаще ($p = 0,02$) выявлялось эритематозное поражение кожи лица, «бабочка», у 80 (42%) пациентов против 56 (27%) больных с преимущественно внепочечными проявлениями. Вместе с тем у этих пациентов преобладали высыпания по типу подострой кожной волчанки (у 12 [6%] человек) и дискоидные высыпания (у 15 [7%] человек).

В то время как среди пациентов с ВН развития подострой кожной волчанки не наблюдалось, а дискоидные высыпания встречались лишь в 2% случаев. Множественные эритематозные высыпания были более характерны для пациентов группы с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ в отличие от группы с ВН, у которых этот признак наблюдался почти в 2 раза реже. Токсический эпидермальный некролиз встречался крайне редко в 0,5% случаев в обеих группах. Капилляриты и поражения слизистых (хейлит, язвенный стоматит, энантема неба) выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах – в 26% и 28% случаев и в 34% и 32% случаев соответственно. Нерубцовая алопеция и синдром Рейно достоверно чаще выявлялась у пациентов с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ.

Таблица 24 – Частота клинических проявлений СКВ за период болезни у пациентов с волчаночным нефритом и с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания

Клинические признаки СКВ	СКВ с нефритом, n = 192		СКВ с внепочечными про- явлениями, n = 208		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
	Число	Процент	Число	Процент	
Фотосенсибилизация	25	13%	46	22%	5,6; 0,01 0,52 [0,31–0,89]
Эритема лица («бабочка»)	80	42%	56	27%	9,6; 0,02 1,93 [1,27–2,95]
Множественные эритематозные высыпания	33	17%	52	25%	–
Подострая кожная волчанка	0	0	12	6%	11,4; 0,0001 –
Токсический эпидермальный некролиз	1	0,5%	1	0,5%	–
Капилляриты	49	26%	58	28%	–
Дискоидные высыпания	4	2%	15	7%	5,8; 0,02 0,27 [0,08–0,83]
Поражение слизистых	65	34%	67	32%	–
Алопеция	17	9%	33	16%	4,49; 0,03 0,51 [0,27–0,95]
Синдром Рейно	20	11%	46	29%	9,9; 0,003 0,40 [0,23–0,72]
Васкулит	33	17%	40	19%	–
Полиартрит	163	85%	189	91%	–
Миозит	8	4%	15	7%	–
Плеврит	84	44%	42	20%	25,6; 0,0001 3,07 [1,97–4,78]
Перикардит	87	46%	46	22%	24,2; 0,0001 2,91 [1,89–4,50]
Пневмонит	13	7%	10	5%	–
Эндокардит Либмана – Сакса	17	9%	8	4%	4,27; 0,04 2,42 [1,02–5,76]
Миокардит	15	8%	8	4%	–
Гепатит	4	2%	2	1%	–
Гидроторакс	10	5%	0	0	13,4; 0,0001 –
Асцит	10	5%	0	0	13,4; 0,0001 –
Поражение нервной системы	53	28%	56	27%	–

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Серозиты чаще с высокой степенью достоверности наблюдались у пациентов с ВН ($p \leq 0,0001$): плеврит был выявлен у 84 (44%), перикардит у 87 (46%) пациентов, у больных с нефротическим синдромом наблюдались гидроторакс и асцит у 10 (5%). У пациентов СКВ без поражения почек плеврит и перикардит выявлялись

реже в 20% и 46% случаев соответственно. Такие проявления СКВ как полиартрит, миозит, васкулит, эндокардит, миокардит, пневмонит, поражение нервной системы в обеих группах встречались с одинаковой частотой. Среди поражений нервной системы были диагностированы: в 8% случаев – периферическая полинейропатия, в 7% – головные боли, в 6% – судорожный синдром, реже (по 2%) встречались цереброваскулит, психоз, острое нарушение сознания и поперечный миелит – у 4 пациентов (1%). У пациентов с ВН и с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ наблюдались различия по ряду лабораторных и иммунологических показателей (Таблица 25).

Таблица 25 – Частота лабораторных нарушений за период болезни в группах СКВ с поражением и без поражения почек

Лабораторные признаки СКВ	СКВ с нефритом, n = 192		СКВ с внепочечными проявлениями, n = 208		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
Анемия	120	63%	75	36%	27,9; 0,009 2,95 [1,96-4,43]
Лейкопения	94	49%	81	39%	4,1; 0,04 1,50 [1,01-2,24]
Тромбоцитопения	81	42%	33	16%	33,9; 0,0001 3,86 [2,42-6,18]
Волчаночный антикоагулянт	2	1%	12	6%	6,6; 0,02 0,17 [0,04-0,77]
Ложноположительная реакция Вассермана	8	5%	12	7%	–
Антитела к SS-A/Ro	17	9%	37	18%	6,8; 0,02 0,44 [0,24-0,83]
Антитела к SS-B/La	7	4%	19	9%	4,9; 0,04 0,38 [0,15-0,92]
Ревматоидный фактор	6	4%	13	8%	–
аКЛ	38	20%	35	17%	–
Антитела к b2 гликопротеину 1	31	16%	31	15%	–
Положительный Кумбс тест	25	13%	21	10%	–
Антитела к дсДНК	148	77%	158	76%	–
Гипокомплементемия	155	81%	97	47%	49,7; 0,0001 4,79 [3,05-7,52]

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Так, в группе ВН достоверно чаще встречались анемия легкой и средней степени тяжести и лейкопения $< 3 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,09$ и $p = 0,04$). Для пациентов с ВН было характерно развитие тромбоцитопении $< 100 \times 10^9$ (42%), при этом данный признак

выявлялся практически в 2,5 раза чаще, чем в группе без поражения почек ($p \leq 0,0001$). Среди иммунологических показателей у пациентов с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ по сравнению с ВН достоверно чаще выявлялись волчаночный антикоагулянт, SS-A/Ro и SS-B/La антитела ($p = 0,007$; $p = 0,02$ и $p = 0,04$). Различий по частоте выявления пациентов с позитивными антителами к дсДНК, аКЛ, положительным тестом Кумбса не было. Гипокомплементемия выявлялась в 2 раза чаще в группе больных с ВН – у 155 (81%), против 97 (47%) пациентов СКВ без поражения почек.

В дебюте заболевания у пациентов с ВН достоверно чаще преобладало острое течение СКВ по классификации В. А. Насоновой ($p \leq 0,0001$). У пациентов СКВ без поражения почек ($p \leq 0,0001$) было преимущественно хроническое течение заболевания (Рисунок 12).

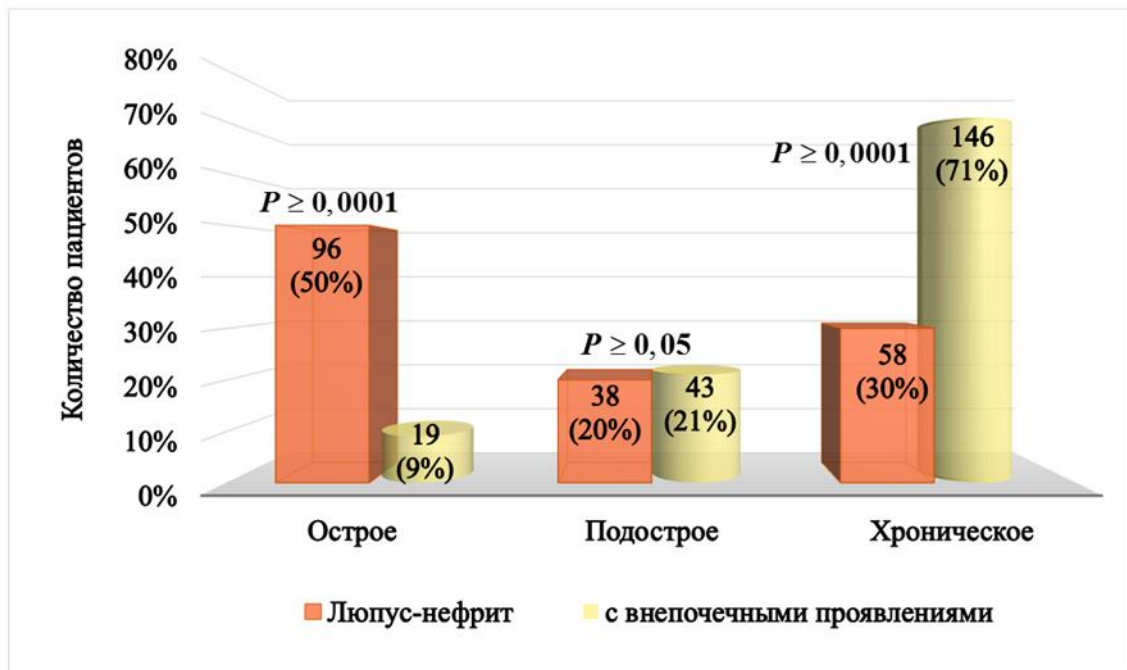


Рисунок 12 – Характер течения СКВ в дебюте заболевания (по В. А. Насоновой) у пациентов с ВН и без поражения почек

Согласно классификации S. Barr и M. Petri у пациентов обеих групп преобладало рецидивирующе-ремиттирующее течение заболевания. Частота хронически-активного течения и ремиссии была примерно одинаковой в обеих группах (Рисунок 13). Индукция медикаментозной ремиссии наблюдалось достаточно редко – у

36 (19%) пациентов с ВН и – у 38 (18%) с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ. Хронически активное течение наблюдалось у незначительного количества пациентов: у 8 (4%) обеих групп.

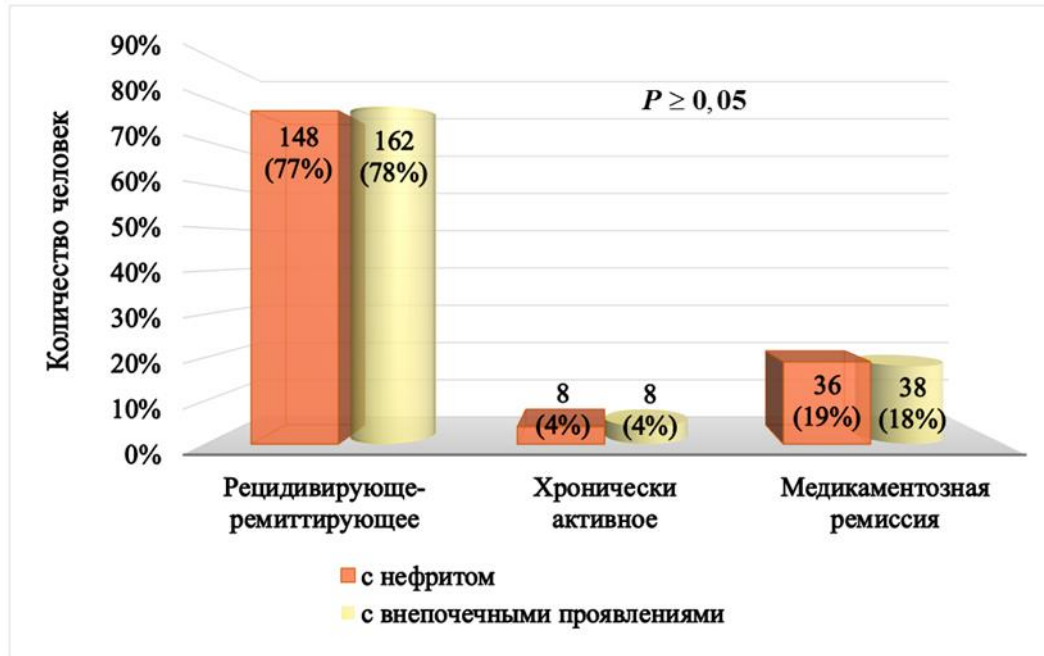


Рисунок 13 – Характер течения СКВ по S. Barr и M. Petri при ВН и у пациентов с ВН и без поражения почек

Проведенный анализ фармакотерапии, применяемой в реальной клинической практике, за весь период болезни у обследованных пациентов показал значимые различия (Таблица 26). Согласно полученным данным, уже в дебюте заболевания пациенты с ВН получали достоверно более высокие дозы ГК ($38,15 \pm 19,17$ мг/сутки) по сравнению с пациентами второй группы, у которых средняя ежедневная доза ГК составила $26,6 \pm 8,29$ мг ($p \leq 0,0001$). Кумулятивные в/в дозы ГК и ЦФ были достоверно выше у пациентов с ВН и составили $1959,82 \pm 1313,30$ мг и $1806,14 \pm 756,98$ мг против $1332,89 \pm 1012,97$ мг и $1084,05 \pm 174,35$ мг в группе с внепочечными проявлениями СКВ в то ($p \leq 0,0001$). У пациентов с ВН достоверно чаще использовался ЦФ и ММФ у 62% и 3% против 17% и 4% соответственно во 2-й группе ($p \leq 0,0001$). У больных с СКВ без поражения почек достоверно чаще использовались АЗА (31%) и МТ (20%), гидроксихлорохин достоверно чаще назначался пациентам с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ. Ритуксимаб применялся примерно у 1/3 пациентов обеих групп (в 35% и 33% случаев соответственно).

Таблица 26 – Фармакотерапия, применяемая у обследованных групп пациентов ВН и без поражения почек

<i>Показатели</i>	<i>СКВ с нефритом, n = 192</i>	<i>СКВ с внепочечными проявлениями, n = 208</i>	<i>P</i>
Глюкокортикоиды при верификации диагноза (M ± SD), мг	38,15±19,17	26,6±8,29	≤ 0,0001
Кумулятивные дозы ГК в/в (M ± SD), мг	1959,82±1313,30	1332,89±1012,97	≤ 0,0001
Кумулятивные дозы ЦФ (M ± SD), мг	1806,14±756,98	1084,05±174,35	≤ 0,0001
ЦФ, n (%)	119 (62%)	35 (17%)	< 0,0001
АЗА, n (%)	17 (9%)	64 (31%)	< 0,0001
ММФ, n (%)	57 (31%)	27 (4%)	< 0,0001
МТ, n (%)	15 (7%)	41(20%)	< 0,007
Гидроксихлорохин, n (%)	102(53%)	164 (79%)	< 0,01
Ритуксимаб, n (%)	67(35%)	69 (33%)	–
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат			

4.3.2. Клинико-морфологические особенности ВН у пациентов с СКВ из Российской Федерации

Среди 400 пациентов с СКВ, включенных в исследование, у 192 (48%) наблюдалось развитие ВН на разных этапах заболевания. Появление симптомов ВН в течении полугода от дебюта заболевания, так называемый ранний нефрит, был отмечен у подавляющего большинства пациентов – 149 (78%) человек, причем у 74 (39%) из них первыми признаками СКВ было поражение почек в виде протеинурии и/или изменения мочевого осадка, отечного синдрома, повышения АД. Развитие ВН на сроках от 2 до 7 лет после дебюта СКВ выявлено у 43 (22%) пациентов. Для описание клинических вариантов ВН использовалась классификация, предложенная И. Е. Тареевой в 1976 г., согласно которой выделяется активный ВН быстро и медленно прогрессирующий ВН с нефротическим синдромом или выраженным мочевым синдромом, а также неактивный нефрит с минимальным мочевым синдромом или субклиническая протеинурия (Таблица 27).

На момент госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой активный ВН был выявлен у 149 (78%) из 192 пациентов, при этом у 35 (18%) из

них наблюдалась медикаментозная ремиссия ВН (отсутствие протеинурии и мочевого осадка), у 8 (4%) пациентов диагностировался неактивный нефрит с минимальным мочевым синдромом или субклиническая протеинурия (Таблица 27). Активный ВН был выявлен у 149 (37%) из 192 пациентов на момент госпитализации в клинику. С целью установления морфологического класса ВН, определения активности процесса в почках, прогнозирования исхода у 82 (43%) пациентов с ВН проведена биопсия почки с последующей световой микроскопией.

Таблица 27 – Частота выявления ВН и количество проведенных биопсий почек у 400 пациентов с СКВ

<i>Показатель</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Количество пациентов с поражением почек на протяжении всего периода заболевания	192	48
Кол-во пациентов с ВН, установленном в анамнезе	180	93
Кол-во пациентов с неактивным ВН с минимальным мочевым синдромом на момент госпитализации	43	22
Кол-во пациентов с активным ВН на момент госпитализации	149	78
Нефрит в дебюте СКВ	149	78
Развитие нефрита \geq 24 месяцев от дебюта СКВ	43	22
Количество проведенных биопсий однократно	82	43
Количество повторных биопсий	10	5

Показаниями для повторных биопсий почек были неэффективность проводимой терапии, обострения после длительного периода относительного благополучия, а также быстрый, длительно сохраняющий ответ на плановую терапию, одним из компонентов которой был ритуксимаб. Всего повторные биопсии почек были проведены у 10 (5%) пациентов с СКВ (Таблица 28).

Таблица 28 – Результаты повторных биопсий у 10 пациентов с СКВ

Номер пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Класс ВН при первичной биопсии	IV	IV	IV	IV	II	IV	I	IV	IV	IV
Класс ВН при повторной биопсии	IV	V	II	II	IV	II	II	VI	IV	IV

Увеличение класса ВН, т. е. отрицательная динамика была зарегистрирована у 4 пациентов с СКВ. Положительная динамика – у 3 пациентов. У 3 пациентов на фоне лечения ритуксимабом класс ВН не изменился, однако уменьшился индекс активности при неизменном индексе хронизации.

В Таблица 29 представлены морфологические типы поражения почек у больных СКВ. Быстро прогрессирующий ВН наблюдался у 7 (4%) пациенток с ВН, в возрасте от 20 до 32 лет, у 5 из 7 – развитие ВН наблюдалось в дебюте СКВ, у 3 – в возрасте до 18 лет. Данный вариант ВН проявлялся нарастающей почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, выраженной эритроцитурией и тяжелой артериальной гипертензией, несмотря на проводимую иммуносупрессивную и антигипертензивную терапию. Одна пациентка умерла из-за развившейся острой почечной недостаточности, у остальных 6 пациенток был диагностирован нефросклероз. У одной пациентке было выполнено 2 нефробиопсии почек с интервалом в 7 лет. В течение этого времени у нее произошла быстрая трансформация из IV класса ВН в VI класс ВН.

Таблица 29 – Морфологические типы поражения почек пациентов с СКВ (n = 82) согласно классификации международного общества нефрологов и Общества почечных патологов (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society – ISN/RPS)

Класс нефрита	Морфологическая форма волчаночного нефрита	Всего	
		82	100%
I	Минимальный мезангиальный	5	6%
II	Мезангиальный пролиферативный	8	10%
III	Очаговый (фокальный) пролиферативный	15	19%
IV	Диффузный пролиферативный	35	43%
V	Мембранозный	6	7%
VI	Склерозирующий	6	7%
Сочетание IV+ V классов		4	5%
Сочетание III+ V классов		2	2%
Сочетание V+ III классов		1	1%

Важно отметить, что в 2014 г. при первичном патоморфологическом обследовании биоптата почки определялись предикторы неблагоприятного прогноза течения ВН в виде фибриноидного некроза мезангия, гиалиновых тромбов, проволочных петель, фиброзных и клеточных полулуний. Приводим 1-е клиническое наблюдение.

Клинический пример 1

Пациентка Б., 1991 г. рождения, русская, проживающая в г. Тверь, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: **МКБ-10: M32.1 Системная красная волчанка подострого (по началу) течения, активность SLEDAI2K 6 баллов, волчаночный нефрит, ХБП III стадии (морфологическая стадия VI, нефросклероз), в анамнезе – гематологические нарушения, полиартрит, полисерозит, иммунологическая активность. III SLICC 2.**

Дебют заболевания с июня 2009 г. (18 лет) после психоэмоционального стресса кожно-суставного и лихорадочного синдромов, нарастающей слабости, лимфаденопатии. В сентябре 2009 г. в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (НИИР) диагностирована СКВ острого течения, активность 3: с общетрофическими нарушениями, полиартритом, полисерозитом (Кумбс позитивная анемия, лейкопения) и иммунологическими нарушениями (антитела к дсДНК 180 Ед/мл, антитела SS-A/Ro > 200 Ед/мл, антитела SS-B/La > 200 Ед/мл, прямая проба Кумбса 4+), высокопозитивным АНФ her-2 1/2560 h+sp. Лечение: метипред 48 мг/сутки пульс-терапия метипредом (суммарно 3 гр.), гидроксихлорохин 200 мг/сутки. На фоне лечения состояние больной улучшилось, купировался суставной и лихорадочный синдромы. В течение последующих пяти лет состояние было удовлетворительным, постоянно принимала метипред 8 – 4 мг/сутки; гидроксихлорохин – нерегулярно. Выраженное обострение СКВ с сентября 2014 г. после инсоляции (отдых на море в Греции) в виде появления отеков нижних конечностей; протеинурии до 2 г/сутки, эритроцитурии – до 15 в поле зрения. При обследовании в общем анализе крови – лейкопения $3,4 \times 10^9$, анемия до 80 г/л, СОЭ 43 мм/ч, АНФ 1/5128, снижение С3 до 0,5 г/л, и С4 до 0,07 г/л компонентов комплемента. Госпитализирована в НИИР с обострением СКВ и развитием ВН. 10.10.2014 выполнена первая биопсия почки. Патологически изменены > 50% клубочков, отмечается их лапчатость. Имеется тотальная пролиферация мезангиальных клеток. Наблюдается очаговый фибриноидный некроз мезангия, гиалиновые тромбы, проволочные петли. Видны фиброзные и клеточные полулуния. Один из клубочков склерозирован. Кариорексис. В канальцах признаки белковой дистрофии. В строме единичные очаговые лимфогистиоцитарные скопления. Стенки сосуда утолщены, склерозированы. Заключение: диффузный гломерулонефрит IV T (A/X). ИА = 10, ИХ = 2.

Проведена индукционная терапия, включающая метипред 0,5 мг/кг веса, ММФ 2000 гр/сутки. В последующем до сентября 2019 г. находилась на терапии метипредом 12 мг/сутки, ММФ 2 гр/сутки, гидроксихлорохином 200 мг/сутки, абатацептом 50 мг/кг веса в/в, затем подкожно с полным купированием симптомов ВН. Ухудшение состояния с августа 2020 года на фоне плановой беременности раннего срока и отменой в связи с ней ММФ, в виде развития анемии до 48 г/л, появления гипопроteinемии (общий белок – 44 г/л), протеинурия до 2,8 г/л, суточная протеинурии – 0,67 г/сутки, повышения АД до 180/120 мм рт. ст., лейкопения до $3,81 \times 10^9$ /л, развитием перикардита и плеврита. По медицинским показаниям проведено прерывание беременности и госпитализирована в НИИР. Учитывая недостаточную эффективность предшествующей терапии, быстро прогрессирующее течение гломерулонефрита, молодой возраст пациентки, инициирована терапия ГИБП (ритуксимаб 500 мг в/в капельно). На фоне проводимой терапии пациентка отмечает улучшение общего самочувствия, уменьшение периферических отеков. В декабре 2020 г. повторное введение ритуксимаба 1000 мг в/в. Состояние оставалось стабильным, снизила дозу метилпреднизолона до 12 мг/сут. В августе 2021 года отмечено нарастание уровня креатинина до 238,7 мкмоль/л, мочевины до 23,5 ммоль/л, мочевой кислоты до 537,00 мкмоль/л, снижение до СКФ 33 мл/мин. В анализе мочи протеинурия до 1,0 г/л без значимых изменений мочевого осадка, общий белок – 52,2 г/л, альбумин – 32,4 г/л, лейкоциты – $0,66 \times 10^9$ /л, анемия до 86 г/л, СОЭ – 12 мм/ч. В связи с нарастанием нарушений азотвыделительной функции почек госпитализирована в НИИР для проведения повторной биопсии с жалобами на: пастозность голеней в вечерние часы, повышение цифр АД до 160/100 мм рт. ст., периодические отеки лица, кистей, слабость. При иммунологическом обследовании АТ к dsDNA 25 МЕ/мл, С3 0,7 г/л, С4 – норма, антитела к RoSSA 200 Ед/мл. 22.09.2021 выполнена повторная нефробиопсия почки БП 37603-06. При световой микроскопии: в препарате 6 клубочков, все клубочки полностью либо субтотально склерозированы. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие более 50% площади паренхимы. Сохранные канальцы гипертрофированы. Неспецифическая диффузно-очаговая инфильтрация в зонах фиброза.

У артерий имеется утолщение стенок за счет гипертрофии мышечного слоя фиброза интимы. Артериолы – с мукоидным набуханием интимы, ведущее к значительному сужению просвета сосудов.

При иммунофлуоресценции: IgG – негативно, IgM – негативно, IgA – негативно, С3, С1q +, Каппа, Лямбда – следы Фибрин – негативно.

Заключение: Диффузный глобальный гломерулосклероз. Нефросклероз. Учитывая клиническую картину данная морфологическая картина характерна для 6-го класса волчаночного нефрита.

В данном случае у пациентки наблюдался быстро прогрессирующий волчаночный нефрит, хотя дебют заболевания был с внепочечных проявлений СКВ. Возможно, в течение 5 лет от начала СКВ, нефрит протекал латентно, поскольку уже в 2014 г по результатам нефробиопсии был выявлен IV класс ВН с прогностически неблагоприятными факторами в виде фибриноидного некроза мезангия, гиалиновых тромбов, проволоочных петель, фиброзных и клеточных полулуний. Дальнейшая тактика ведения пациентки: низкие дозы ММФ, гидроксихлорохин, антикоагулянты и нефропротекторы.

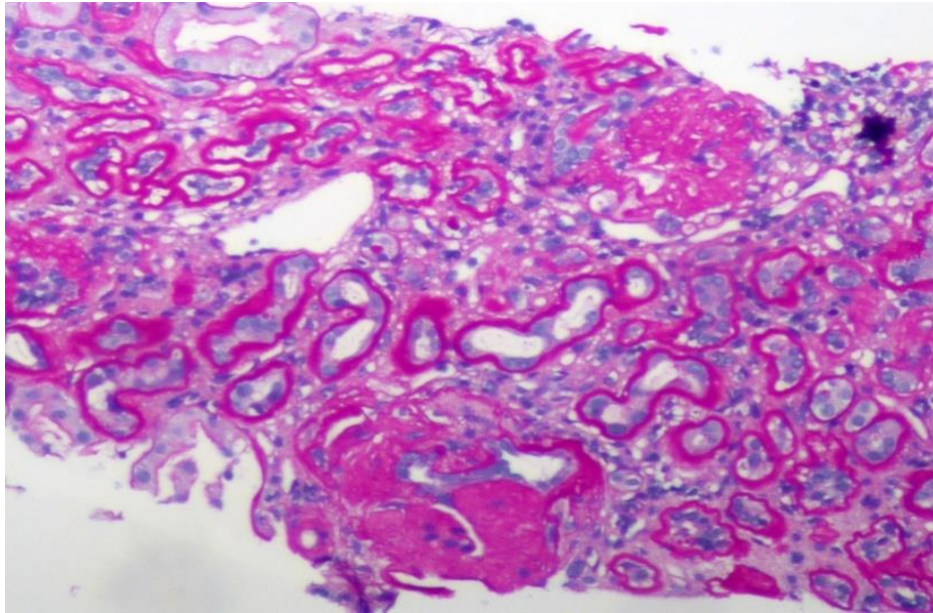


Рисунок 14 – Световая микроскопия биоптата почки пациентки Б., VI класс ВН, окраска гематоксилином и эозином

Медленно прогрессирующий ВН с нефротическим синдромом диагностирован у 33 (18%) человек. Преимущественно, это были женщины (30 человек) молодого возраста до 35 лет и 3 мужчин до 40 лет. В клинической картине преобладали периферические отеки различной выраженности, у 10 пациентов развился гидроторакс и асцит. По поводу выраженной гипопроотеинемии и гипоальбуминемия, проводилась заместительная терапии в/в альбумином. Нефротический синдром у всех пациентов сопровождался снижением СКФ от умеренно сниженной (59–45 мл/мин) до резко сниженной 29–15 мл/мин (Таблица 31). У половины пациентов снижение СКФ сопровождалось повышением уровня креатинина и мочевины. Гиперхолестеринемии определялась у 12 пациентов.

У 15 человек из 33 с медленно-прогрессирующим ВН с нефротическим синдромом (Таблица 29) выполнена нефробиопсия почек. По результатам патоморфологического обследования у 10 человек был подтвержден диффузный пролиферативный ВН IV класса, у 5 – очаговый пролиферативный ВН III класса.

Медленно прогрессирующий ВН с выраженным мочевым синдромом диагностировался у 116 из 192 пациентов, что составило 60% всех пациентов с ВН. Характерным признаком было наличие протеинурии до 3 г/сутки (Таблица 31), артериальная гипертензия наблюдалась реже, чем у пациентов с нефротическим синдромом, СКФ была в пределах от 60–89 мл/мин до 30–44 мл/мин, повышение уровня и креатинина и мочевины отмечалось редко (Таблица 30).

Таблица 30 – Уровень СКФ у пациентов с наличием волчаночного нефрита (n = 192)

<i>Характеристика глобальной функции почек</i>	<i>Уровень СКФ, мл/мин/1,73м²</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Высокая или оптимальная	> 90	58	30
Незначительно сниженная	60–89	58	30
Умеренно сниженная	45–59	48	26
Существенно сниженная	30–44	16	8
Резко сниженная	15–29	12	6
Терминальная почечная недостаточность	< 15	0	0

Таблица 31 – Уровень суточной протеинурии у пациентов с ВН (n = 192) на момент госпитализации в клинику ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой

<i>Градации протеинурии</i>	<i>Уровни повышения</i>					
	<i>Норма или начальное повышение</i>	<i>Умеренное повышение</i>	<i>Выраженное повышение</i>			<i>Нефротическое</i>
<i>Уровень в граммах</i>	< 0,15	0,15–0,5	0,5–1 гр	1–2 гр	2–3 гр	> 3,5 гр
<i>Количество пациентов (%)</i>	35 (18%)	8 (4%)	32 (17%)	66 (34%)	18 (9%)	33 (18%)

Результаты морфологического исследования нефробиоптатов у пациентов с медленно-прогрессирующим ВН были следующими: наблюдался преимущественно диффузно-пролиферативный ВН IV класса и очагово-пролиферативный III класса – в 25 и 10 случаях соответственно. Реже выявлялся мембранозный ВН V

класса (у 6 пациентов), сочетание V класса с III – в 2 случаях и V класса с IV – одним случае.

Приводим три клинических наблюдения пациентов с разными классами ВН.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Л., 1998 г. р., русский, проживающий в Республике Мордовия, с. Куликово, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: **МКБ-10: M32.1 Системная красная волчанка подострого по началу течения, высокой степени активности SLEDAI2K 26, с поражением почек (фокальный пролиферативный гломерулонефрит III класса, IA2, IX0), суставов (полиартрит), серозных оболочек и сердца (эндокардит, перикардит), кожи (алопеция, синдром Рейно), высокая иммунологическая активность (антитела к дсДНК, снижение C3, C4), АНФ +. III SLICC 0.**

Дебют в мае 2019 г. после перенесенной ОРВИ кожно-суставного синдрома, синдрома Рейно, гематологических нарушений (анемия до 100 г/л и лейкопении до $3,81 \times 10^9/\text{л}$). При обследовании: АТ к нуклеосомам > 200 Ед/мл (норма до 20), антитела к b2-гликопротеину – 78,0 ОП/ед, антитела к дс-ДНК > 200 Ед/мл, антитела к кардиолипину IgG – 70,0 ОП/ед, АНФ 1 – 1280.

При госпитализации в ГКБ по месту жительства установлен диагноз – СКВ. Назначен гидроксихлорохин 200 мг/сутки, триамцинолон 8 мг/сутки с положительным эффектом. В сентябре 2020 г. на фоне снижения триамцинолона обострение кожно-суставного синдрома, появление диффузной алопеции.

При обследовании – впервые выявлено повышение мочевины до 12,1 ммоль/л, креатинин 121 мкмоль/л, суточная протеинурия 240 мг/сут, эритроцитурия до 13 в поле зрения, анемия 104 г/л, лейкопения $2,3 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 42 мм/ч. Доза гидроксихлорохина увеличена до 400 мг. Триамцинолон (8 мг/сутки) заменен на 6 метилпреднизолон 16 мг/сут. С диагнозом ВН направлен ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для подбора терапии.

При осмотре: пастозность голеней, диффузная алопеция, синдром Рейно, полиартрит мелких суставов кистей, артериальная гипертензия до 140/90 мм рт. ст.

При обследовании: в анализе мочи суточная протеинурия 1,7 г/л, эритроциты – 6, лейкоциты – 15, цилиндры – 13, изменений в общем и биохимическом анализах крови не обнаружено, выявлена высокая иммунологическая активность – АНФ 1/1280, антитела к дсДНК 200 МЕ/мл, антитела к нуклеосомам 200 Ед/мл, антитела к Ro SSA > 200 Ед/мл, снижение C3 0,58 г/л и C4 0,06 г/л компонентов комплемента. 18.11.2020 пациенту проведена нефробиопсия почки. При световой микроскопии: в препарате 14 клубочков. Клубочки увеличены в размерах, выглядят гиперклеточными за счет мезангиальной (до 6–8 клеток на зону мезангия) и диффузной (в 2 клу-

бочках) либо сегментарной (в 3 клубочках) эндокапиллярной пролиферации. В 3 клубочках определяются участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием сращений с капсулой Боумена.

Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Имеются синехии с капсулой Боумена. Небольшой очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие менее 10% почечной паренхимы. В просвете отдельных канальцев определяются белковые цилиндры. Артерии и артериолы – без особенностей.

При иммунофлуоресценции: IgG – мезангий и периферия капиллярных петель гранулярно ++; интерстиций +++, IgM – мезангий и периферия капиллярных петель гранулярно ++, IgA – то же, что IgM +, C3 – то же, что IgM +++, C1q, Каппа, Лямбда – то же, что IgG +++. Фибриноген – негативно.

Заключение: Фокальный пролиферативный гломерулонефрит со свечением всех классов иммуноглобулинов, класс III, IA 1, IX 1.

Пациенту инициирована индукционная терапия ВН: доза метипреда увеличена до 35 мг/сутки, проведена трехдневная пульс терапия 6-метилпреднизолоном по 1000 мг, инициирована терапия ММФом с достижением терапевтической дозы в 2500 мг/сутки в течение 2 недель, гидроксихлорохин 400 мг/сутки, ингибиторы АПФ, бета блокаторы.

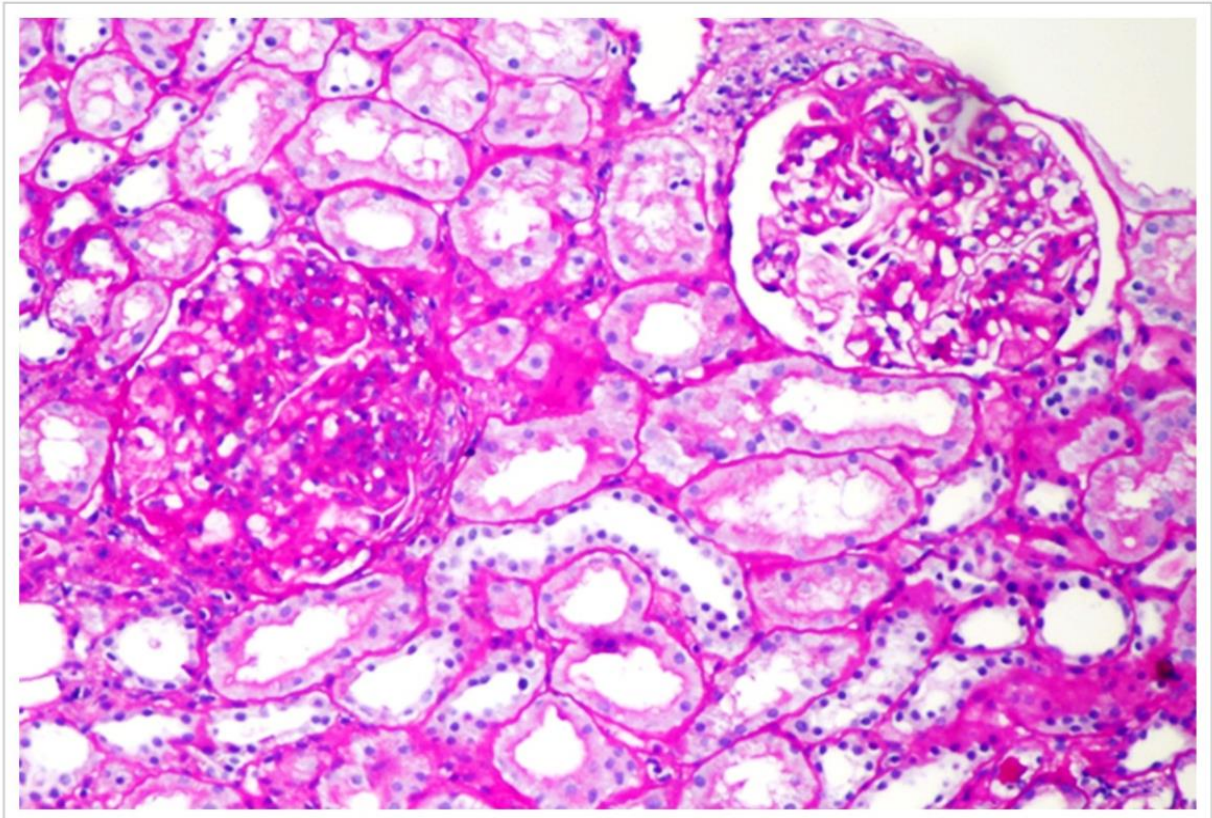


Рисунок 15 – Световая микроскопия биоптата почки пациента Л., III класс ВН, окраска гематоксилином и эозином

Клиническое наблюдение 3

Пациент, Ц., 1991 г.р., осетин, проживающий в Республике Северная Осетия, г. Алагир, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: **МКБ-10: М32. Системная красная волчанка хронического по началу течения высокой степени активности SLEDAI2K 25, с поражением почек (фокальный пролиферативный и некротизирующий гломерулонефрит с преимущественным свечением IgG и 33% сегментарных фиброзноклеточных полулуний., класс IV, ИА 10, ИХ0) с поражением кожи (эритематозные высыпания, синдром Рейно, алопеция), суставов (артралгии), иммунологическая активность (снижение С3, комплемента, повышение антител к дсДНК и С1q), АНФ + ИП SLICC 0.**

Болен с 2017 г., когда без видимой причины на фоне относительного здоровья развился кожно-суставной, лихорадочный синдром и синдром Рейно. Диагноз верифицирован не был. В течение 3 лет периодические обострения кожно-суставного синдрома, которые купировались приемом НПВП. В феврале 2020 г. с очередным обострением в ревматологическое отделение КБСОГМА. При обследовании по данным местной лаборатории выявлен позитивный АНФ (6,5), антитела к дс ДНК 5050 МЕ/мл, СОЭ 51 мм/ч, анемия до 73 г/л, лейкопения до $2,7 \times 10^9$ /л, суточная протеинурия 1,9 г/л, эритроциты 10, лейкоциты 15, цилиндры 5. Выявлены миокардит, перикардит, периферическая чувствительная полинейропатия. Верифицирована СКВ. Проведено лечение: пульс-терапия метипредом 1000 мг № 3 совместно с циклофосфаном 1000 мг, ГК 60 мг/сут, селлсепт 2000 мг/сут, плаквенил 400 мг/сут. В связи планируемой беременностью жены ЦФ и ММФ не принимал. Направлен в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для подбора терапии. При осмотре: эритематозные высыпания на лице, очаговая алопеция, синдром Рейно, полиартрит мелких суставов кистей. При обследовании: лейкопения $2,2 \times 10^9$, суточная протеинурия 1,4 г/л, эритроцитурия – 16–18, лейкоцитурия – 25–27, цилиндров нет, креатинин и калий норма, мочевины 10,0 ммоль/л, СКФ 150 мл/мин, общий белок 54 г/л, АНФ 1/640, антитела к дсДНК 200 МЕ/мл, снижение С3 фракции комплемента до 0,54 г/л, антитела к С1q 100 МЕ/мл, Д димер до 125,9 мкг/л, гиперкоагуляция. 17.09.2021 пациенту проведена нефробиопсия почки. При световой микроскопии: в препарате 6 клубочка, в 4 из них имеются участки эндокапиллярной пролиферации с явлениями кариорексиса и сопутствующей экстракапиллярной пролиферацией и образованием сегментарных, фиброзно-клеточных полулуний в 2 из них. Еще в одном клубочке определяется участок сегментарного склероза капиллярных петель по типу постнекротического рубцевания с образованием грубого сращения с капсулой Боумана. Оставшиеся клубочки не увеличены в размерах, выглядят малоизмененными: Пролиферативных изменений нет. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные.

Небольшой очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие менее 10% почечной паренхимы. Неспецифическая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза. Артерий нет в препарате, артериолы – без особенностей.

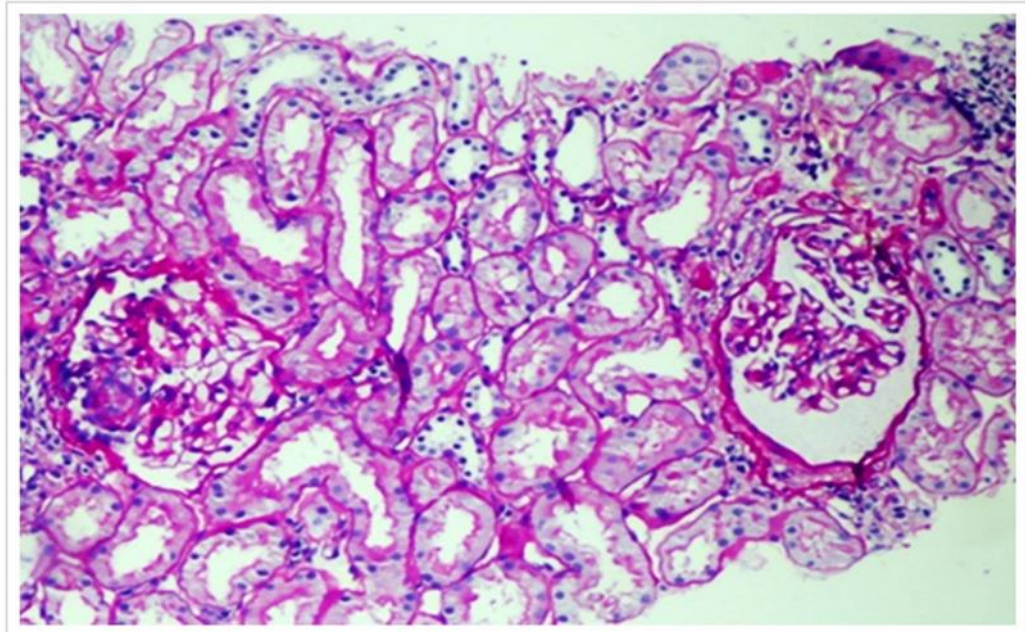


Рисунок 16 – Световая микроскопия биоптата почки пациента Ц., IV класс ВН, окраска гематоксилином и эозином

При иммунофлуоресценции: IgG – мезангий и периферия капиллярных петель ++, IgA и IgM – следы; C3 – то же, что и IgG++, C1q, Каппа, Лямбда – то же, что IgG +.

Заключение: Фокальный пролиферативный и некротизирующий гломерулонефрит с преимущественным свечением IgG и 33% сегментарных фиброзно-клеточных полулуний, IV ИА-10 ИХ. В связи с наличием у пациента признаков неблагоприятного прогноза ВН в виде участков некроза и наличием 33% сегментарных фиброзно-клеточных полулуний, к индукционной терапии ВН добавлен ритуксимаб 1000 мг, доза метипреда увеличена до 35 мг/сутки, проводилась трехдневная пульс терапии солумедролом по 1000 мг, однократно введен ЦФ 1000 мг, назначен ММФ с достижением терапевтической дозы в 2500 мг/сутки в течение 2 недель, гидроксихлорохин 400 мг/сутки, ингибиторы АПФ, антикоагулянты. Пациенту объяснена необходимость соблюдения режима терапии и возможные последствия от самолечения.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка, Ч., 1976 г.р., русская, проживающая в Московской области, г. Одинцово, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: **МКБ-10: M32.1 Системная красная волчанка подострого по началу течения средней степени активности SLEDAI2K 8 с поражением почек (мембранозная нефропатия, V класс ВН), АНФ +. ИП SLICC 0. В анамнезе**

эритематозные высыпания на лице, полиартрит, снижение С3, С4 компонентов комплемента.

Дебют заболевания с марта 2021 г., со слабости, утомляемости, кожно-суставного и лихорадочного синдрома, снижение массы тела на 20 кг за 2 месяца. При обследовании АНФ Her2 1/1280, антитела дсДНК 6,34 Ед/мл, снижение С3 до 0,5 г/л, С4 до 0,04 г/л компонентов комплемента, положительные антитела к Sm антигену, суточная протеинурия до 3,36 г/сут без активного мочевого осадка. В ГКБ по месту жительства СКВ с развитием ВН. Назначен преднизолон 0,5 мг/кг /сут, эликвис 5 мг/сут, эндоксан суммарно 2600 мг. Направлена в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для определения тактики дальнейшего лечения. При осмотре внепочечных проявлений СКВ не выявлено. При обследовании: анемия до 112 г/л, общий белок 51,2 г/л, В анализе мочи: суточная протеинурия 3,1 г/сутки, эритроцитурия 50, лейкоцитурии и цилиндрурии не выявлено, АНФ 1/320. 28.03.2021 проведена нефробиопсия почки. При световой микроскопии: в препарате 14 клубочков, клубочки увеличены в размерах в 3 из них отмечается небольшое расширение мезангия с сопутствующей мезангиальной пролиферацией до 4-5 клеток на зону мезангия. Стенки капиллярных петель немного утолщены, одноконтурные.

Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие 15–20% почечной паренхимы, интерстициальная инфильтрация практически отсутствует.

Имеется небольшая гипертрофия мышечного слоя артерий, артериолы – без особенностей.

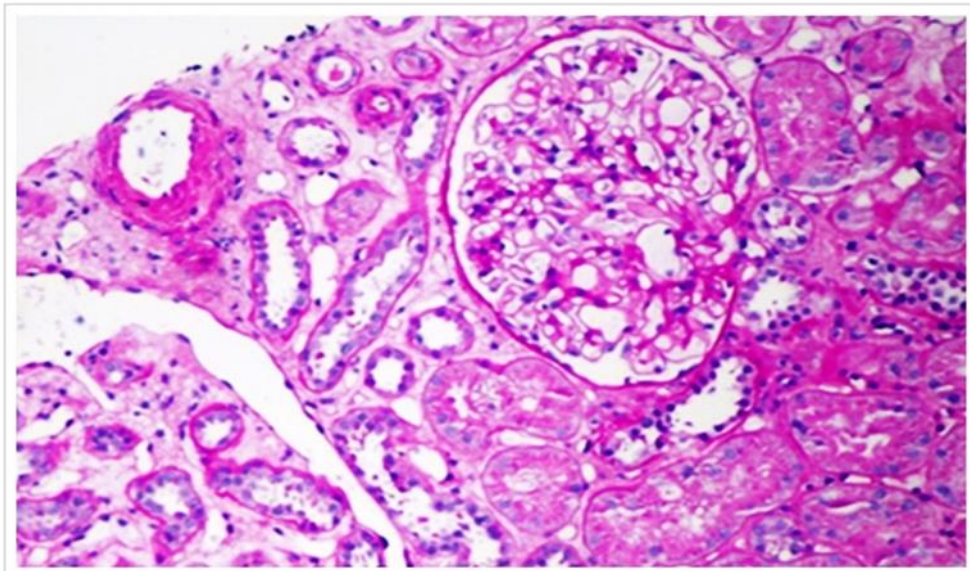


Рисунок 17 – Световая микроскопия биоптата почки пациентки Ч., V класс ВН, окраска гематоксилином и эозином

При иммунофлуоресценции: IgG – периферия капиллярных петель мелкогранулярно ++, IgA и IgM негативно, С3 – то же, что IgG +, С1q – то же, что IgG +, Каппа и Лямбда – то же, что IgG ++.

Заключение: Мембранозная нефропатия, V класс ВН.

Препаратом выбора для дальнейшей курации пациентки выбран ММФ 2000 мг/сутки, плаквенил 200 мг/сутки в сочетании с низкими дозами ГК 7,5–10 мг/сутки.

Латентный или неактивный ВН выявлен у 43 (22%) пациентов с СКВ. Он характеризовался протеинурией не более 0,5 г/сутки без выраженного изменения мочевого осадка, нормальным уровнем АД и СКФ. У 13 пациентов была проведена нефробиопсия почки, диагностировался мезангиальный пролиферативный ВН II класса и минимальный мезангиальный ВН I класса в 8 и 5 случаях соответственно.

Иммунофлуоресцентное исследование биоптата почек проведено у 26 пациентов с ВН. Преимущественными местами локализации депозитов иммуноглобулинов и фракций комплемента были мезангий и периферия капиллярных петель сегментарно, мезангий и периферия капиллярных петель интерстициально, в свою очередь мелкогранулярно и крупногранулярно (Таблица 32).

Таблица 32 – Локализация отложений депозитов иммуноглобулинов и комплемента у пациентов с ВН (n = 26) по результатам иммунофлуоресцентного исследования

<i>Локализация отложений депозитов иммуноглобулинов и комплемента</i>	<i>Количество пациентов</i>
Мезангий и периферия капиллярных петель	9
Мезангий и периферия капиллярных петель гранулярно	6
Периферия капиллярных петель сегментарно гранулярно	2
Мезангий и периферия капиллярных петель; интерстиций	2
Периферия капиллярных петель мелкогранулярно	2
Периферия капиллярных петель гранулярно	1
Мезангий и периферия капиллярных петель крупно- и мелкогранулярно	1
Периферия капиллярных петель сегментарно мелкогранулярно	1
Мезангий и периферия капиллярных петель мелко- и крупногранулярно	1
Мезангий и периферия капиллярных петель мелко- и крупногранулярно	1
Всего	26

Высокая интенсивность свечения Ig G, C1q и C3 компонентов отмечалась у пациентов с более высоким индексом почечной активности, часто ассоциировалась

с диффузным пролиферативным ВН IV класса и очаговым пролиферативным ВН III класса (Таблица 33).

Таблица 33 – Интенсивность свечения различных классов иммуноглобулинов и компонентов комплемента у пациентов с СКВ (n = 26)

Интенсивность свечения	IgG	IgM	IgA	C1q	C3	Каппа	Лямбда
	Интенсивность свечения						
Следы	0	4	4	2	4	1	0
+	5	10	11	5	2	5	5
++	12	7	5	12	10	12	10
+++	8	0	2	3	8	7	10
Всего	25	21	22	22	24	25	25

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили наличие двух различных клиничко-иммунологических варианта (фенотипа) СКВ с поражением почек и с преимущественно внепочечными проявлениями, которые отличаются между собой по триггерным факторам, характеру дебюта, клиническим проявлениям как в дебюте заболевания, так и в течении болезни, по характеру дебюта, лабораторными и иммунологическим признакам, степенью активности заболевания и интенсивностью терапевтических мероприятий.

Выявлены следующие **фенотипические особенности СКВ с поражением почек и СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями болезни:**

Наиболее часто выявляемым триггером развития СКВ в группе ВН была инсоляция ($p = 0,007$). В свою очередь, СКВ без поражения почек чаще дебютировала на фоне беременности или после родов.

Первыми признаками болезни были практически у 40% пациентов с ВН были протеинурия и/или изменения мочевого осадка, отеки, повышение АД, реже (у 16% и 17% соответственно) развитию ВН предшествовал полиартрит или сочетанное поражение кожи и суставов, но в течении не более 6 месяцев присоединялись признаки поражения почек. В группе пациентов с СКВ без нефрита в дебюте чаще наблюдался полиартрит, сочетанное поражение кожи и суставов и синдром Рейно ($p \leq 0,0001$).

У пациентов с ВН чаще выявлялись: эритематозное поражение кожи лица, «бабочка», серозиты (экссудативный плеврит, перикардит, асцит и гидроторакс) с высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$), а также гематологические нарушения в виде анемии, лейкопении и тромбоцитопении. При развитии ВН достоверно чаще наблюдалось острое течение и высокая активность

При исследовании иммунологических показателей у пациентов без ВН чаще выявлялись волчаночный антикоагулянт, SS-A/Ro и SS-B/La антитела, в то время как гипокомplementемия с высокой степенью достоверности чаще встречалась при ВН ($p \leq 0,0001$). При СКВ без поражения почек чаще выявлялись волчаночный антикоагулянт, SS-A/Ro и SS-B/La антитела, в то время как гипокомplementемия с высокой степенью достоверности чаще встречалась при ВН ($p \leq 0,0001$).

Существенные различия наблюдались так же в проводимой терапии: так, пациенты с ВН получали более высокие дозы ГК ($p \leq 0,0001$), ММФ и ЦФ.

4.4. Фенотипические особенности СКВ в сочетании с АФС

АФС согласно международным (Сиднейским) диагностическим критериям был диагностирован у 48 (12%) из 400 пациентов с СКВ, находящихся на госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. В Таблице 33 представлены большие и малые признаки АФС, которые выявлялись у обследованных пациентов с СКВ в сочетании с АФС.

Таблица 33 – Частота больших и малых признаков АФС и наследственных тромбофилий пациентов с СКВ в сочетании с АФС (n = 48)

<i>Признаки</i>	<i>Кол-во пациентов</i>	<i>%</i>
Большие признаки АФС		
Артериальные тромбозы: ОНМК	12	25
Венозные тромбозы		
– тромбозы вен нижних конечностей	18	37
– ТЭЛА	5	10
– другие локализации венозных тромбозов	9	20
Акушерская патология	22	46
Малые признаки АФС		
Тромбоцитопения	28	58

Продолжение таблицы 33

<i>Признаки</i>	<i>Кол-во пациентов</i>	<i>%</i>
Хорея	3	6
Эпилепсия	4	8
Головная боль	6	12
Хронические язвы нижних конечностей	7	15
Ливедо васкулит	11	23
Поражение клапанов сердца	12	25
Наследственные тромбофилии	17	35

В исследуемой когорте 400 пациентов с СКВ у 60 (15%) из них наблюдались тромботические осложнения. У пациентов с АФС тромбозы развились у 44 пациента (91%), у 17 (35%) из них наблюдалось сочетание АФС с наследственными тромбофилиями (Таблица 34).

Таблица 34 – Общая характеристика пациентов с СКВ в зависимости от наличия/отсутствия АФС

<i>Показатели</i>	<i>СКВ с АФС (1-я группа), n = 48</i>	<i>СКВ без АФС (2-я группа), n = 352</i>	<i>P</i>
Женщины	39 (82%)	324 (93%)	–
Мужчины	9 (18%)	28 (7%)	0,03
Возраст больных (M ± SD), годы:	25,66±2,08	36,08±11,85	–
Длительность болезни (M ± SD), годы:	7,7±6,6	7,9±7,1	–
Индекс SLEDAI2K (M ± SD), баллы	8,12±6,52	9,99±8,26	–
ИП SLICC ≥ 1	1,92±1,82	1,59±1,24	0,01
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат			

У 19 (5%) человек из группы без АФС выявлялись тромбозы значительно реже, и у половины из них они были связаны с наследственными тромбофилиями (Рисунок 18). Пациенты были разделены на две группы по наличию признака АФС. Первая группа пациентов с СКВ в сочетании со вторичным АФС составила 48 человек, и вторая группа СКВ без АФС включила 352 человека. Пациенты обеих

групп были полностью сопоставимы по возрасту, длительности болезни и активности СКВ по индексу SLEDAI2K на момент госпитализации (Таблица 34).

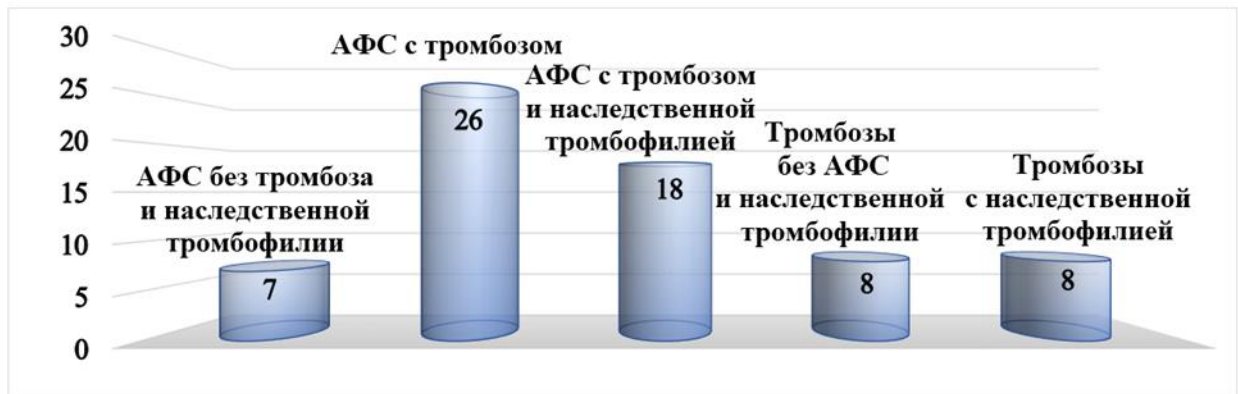


Рисунок 18 – Частота тромботических осложнений у пациентов с СКВ (n = 400)

Все они были молодого возраста ($25,66 \pm 2,08$ и $36,08 \pm 11,85$ лет), с длительностью заболевания в среднем $7,7 \pm 6,6$ лет и $7,9 \pm 7,1$ лет соответственно. Активность СКВ в группах составляла $8,12 \pm 6,52$ и $9,99 \pm 8,26$ баллов по SLEDAI2K. Среди пациентов с СКВ в сочетании с АФС было достоверно больше мужчин по сравнению с группой пациентов с СКВ без АФС, где количество мужчин составило (18% против 7%, $p = 0,03$). Количество лиц женского пола в обеих группах составило 39 (82%) и 324 (93%) человек соответственно. В группе пациентов с АФС ИП SLICC был достоверно более высоким по сравнению с пациентами без АФС и составил $1,92 \pm 1,82$ баллов против $1,59 \pm 1,24$ баллов ($p = 0,01$).

В Таблице 35 представлен перечень факторов, которые по мнению 318 пациентов, предшествовали появлению первых признаков СКВ. У 82 человек не удалось проследить четкой временной связи с какими-либо событиями из их жизни и возникновением заболевания.

Пациенты с СКВ в сочетании с АФС предполагали наличие связи развития заболевания с перенесенной ранее инфекцией – 11 (23%), беременностью – 9 (18%), инсоляцией – 10 (22%), вакцинацией – 5 (10%) и физической перегрузкой – 4 (8%). Ни в одном случае не было отмечено такой связи с перенесенным стрессом, переохлаждением и приемом пероральных гормональных контрацептивов. В то же время пациенты с СКВ без АФС отметили эти факторы с частотой от 5% до 14%.

Таблица 35 – События*, предшествовавшие дебюту заболевания у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием АФС

Фактор	СКВ с АФС (1-я группа), n = 48		СКВ без АФС (2-я группа), n = 352		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
Не установлено	9	19%	73	21%	–
Физическая перегрузка	4	8%	15	4%	–
Стресс	0	0	50	14%	7,79; 0,01
Инфекция	11	23%	47	12%	–
Беременность	9	18%	46	13%	–
Прием пероральных гормональных контрацептивов	0	0	20	7%	–
Инсоляция	10	22%	65	18%	–
Вакцинация	5	10%	19	6%	–
Переохлаждение	0	0	17	5%	–

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; * – со слов пациентов

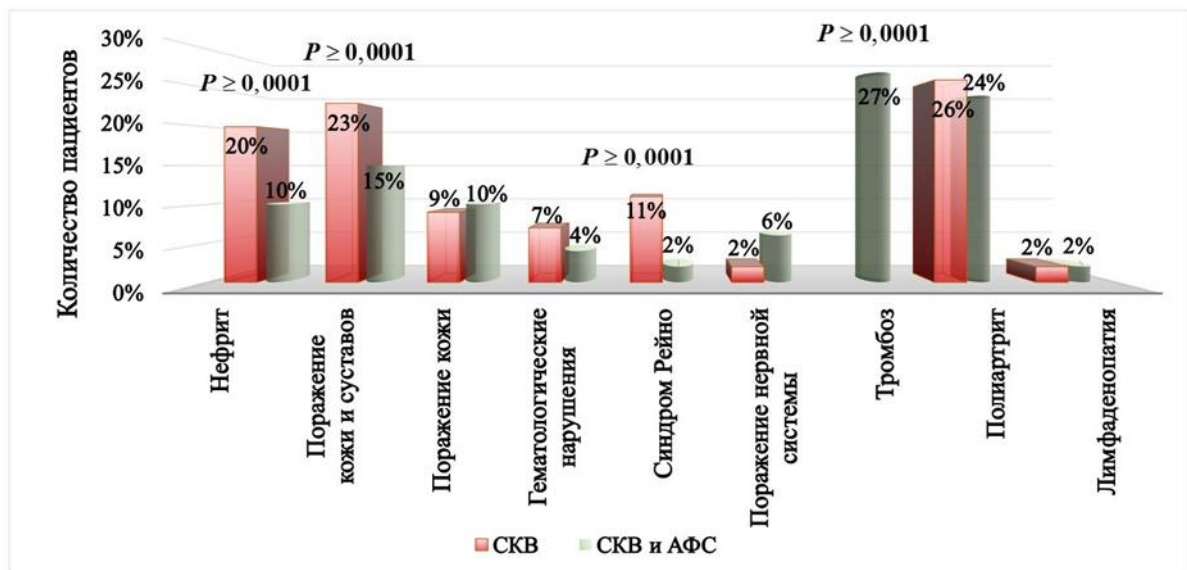


Рисунок 19 – Клинические проявления в дебюте заболевания у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием АФС

У 13 (27%) пациентов с СКВ в сочетании с АФС у первыми признаками заболевания были тромбозы различных локализаций, в то время как у больных без АФС тромбозов в дебюте заболевания не наблюдалось ($p \leq 0,0001$, Рисунок 18). В группе пациентов без АФС первым признаком заболевания был нефрит у 70 (20%), у 82 (23%) – сочетанное поражение кожи и суставов, у 38 (11%) – синдром Рейно.

С одинаковой частотой начало заболевания в обеих группах было связано с развитием полиартрита, с поражения кожных покровов, с гематологическими нарушениями, симптомами поражения нервной, лимфаденопатией (Рисунок 19).

Таблица 36 – Частота клинических проявлений заболевания у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием АФС

	СКВ с АФС (1-я группа) n = 48		СКВ без АФС (2-я группа) n = 352		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
Фотосенсибилизация	9	18%	62	18%	–
Эритема лица («бабочка»)	7	14%	129	37%	9,16; 0,01 0,29 [0,12–0,67]
Множественные эритематозные высыпания	8	16%	77	22%	–
Подострая кожная волчанка	1	2%	11	3%	–
Токсический эпидермальный некролиз	0	0	2	0,1%	–
Капилляриты	10	21%	97	28%	–
Дискоидные высыпания	10	21%	9	2%	31,2; 0,0001 10,03 [3,84–26,22]
Поражение слизистых	9	18%	132	35%	6,51; 0,02 0,38 [0,18–0,82]
Алопеция	3	6%	47	13%	–
Синдром Рейно	7	14%	59	17%	–
Васкулит	16	33%	57	16%	8,32; 0,01 2,59 [1,33–5,03]
Полиартрит	21	43%	331	94%	101,1; 0,0001 0,05 [0,02–0,1]
Плеврит	18	38%	108	31%	–
Перикардит	17	35%	116	33%	–
Пневмонит	5	10%	18	5%	–
Эндокардит	7	15%	18	5%	6,46; 0,02 3,17 [1,25–8,04]
Поражение ЦНС	13	28%	52	15%	–
Поражение периферической НС	4	8%	17	5%	–
Волчаночный нефрит	23	48%	169	47%	–

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

При сравнении частоты клинических проявлений СКВ у пациентов обеих групп (Таблица 36) было установлено, что у пациентов с СКВ в сочетании с АФС

достоверно чаще встречались дискоидные поражения кожных покровов (у 10 [21%] пациентов), васкулит в основном за счет сетчатого ливедо (у 16 [33%] пациентов) и эндокардит (у 7 [15%] пациентов) по сравнению с пациентами без АФС, у которых частота этих признаков развилась у 9 (2%), 57 (16%) и 18 (5%) пациентов соответственно ($p < 0,0001$; $p = 0,01$ и $p = 0,02$). В группе пациентов без АФС чаще наблюдались эритема лица, «бабочка», поражения слизистых и полиартрит. Другие проявления СКВ, такие как фотосенсибилизация, множественные эритематозные высыпания, подострая кожная волчанка, капилляриты, алопеция, плеврит, перикардит, пневмонит, поражение нервной системы и нефрит встречались приблизительно с одинаковой частотой.

Таблица 37 – Частота лабораторных нарушений у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием АФС

Признак	СКВ с АФС (1-я группа), n = 48		СКВ без АФС (2-я группа), n = 352		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
Анемия	28	59%	167	47%	–
Лейкопения	13	28%	162	46%	6,16; 0,01 0,44 [0,22–0,85]
Тромбоцитопения	28	58%	86	24%	23,8; 0,0001 4,33 [2,32–8,08]
Волчаночный антикоагулянт	9	18%	5	2%	37,5; 0,0001 16,0 [5,11–50,2]
Ложноположительная реакция Вассермана	7	15%	14	4%	9,55; 0,01 4,12 [1,57–10,8]
Антитела к SS-A/Ro	0	0	54	15%	8,51; 0,0001
Антитела к SS-B/La	0	0	26	7%	–
Ревматоидный фактор	1	2%	18	5%	–
aКЛ	42	89%	31	9%	175,3; 0,0001 72,4 [28,5–183,9]
Антитела к b2 гликопротеину	35	74%	27	7%	137,2; 0,0001 32,4 [15,3–68,4]
Антитела к dsДНК	32	67%	274	78%	–
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал					

Среди гематологических нарушений у пациентов 1-й группы достоверно чаще выявлялась тромбоцитопения и анемия, в то время как у пациентов 2-й

группы была достоверно выше частота выявления лейкопении (у 162 [46%] пациентов) против 13 (28%) 2-й группы ($p = 0,01$). Среди иммунологических нарушения при СКВ в сочетании с АФС достоверно чаще выявлялись волчаночный антикоагулянт, ложноположительная реакция Вассермана, аКЛ у 42 (89%) и антитела к b2 гликопротеину¹. Антитела к ДНК обнаруживались у 274 (78%) пациентов 2-й группы, что было несколько чаще, чем у пациентов с СКВ в сочетании с АФС у 32 (67%) пациентов. Такие иммунологические маркеры как Ro/SSA ($p < 0,0001$) и La/SSB антитела выявлены только у пациентов с СКВ без АФС.

При анализе лекарственной терапии (Таблица 38), применяемой в реальной клинической практике, у обследованных групп пациентов установлено, что пациенты с АФС в дебюте заболевания получали более низкие дозы ГК (в среднем $26,41 \pm 21,24$ мг/сутки) по сравнению с пациентами без АФС ($32,99 \pm 22,04$ мг/сутки, $p = 0,03$), что отразилось и на кумулятивных дозах в/в ГК за период болезни ($1100,92 \pm 557,69$ мг против $1804,21 \pm 1314,36$ мг, $p = 0,01$)..

Таблица 38 – Терапия у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием АФС

<i>Показатели</i>	<i>СКВ с АФС (1-я группа), n = 48</i>	<i>СКВ без АФС (2-я группа), n = 352</i>	<i>P</i>
Глюкокортикоиды при верификации диагноза (M ± SD), мг	26,41±21,24	32,99±22,04	0,03
Кумулятивные дозы ГК в/в (M ± SD), мг	1100,92±557,69	1804,21±1314,36	0,01
ЦФ, n (%)	10 (21%)	144(41%)	0,03
АЗА, n (%)	6 (13%)	75 (21%)	–
ММФ, n (%)	7 (15%)	77 (22%)	–
МТ, n (%)	6 (14%)	50 (14%)	–
Гидроксихлорохин, n (%)	29 (60%)	237 (67%)	–
Ритуксимаб, n (%)	10 (20%)	126 (36%)	0,01
Антикоагулянты	48 (100%)	30 (9%)	≤ 0,0001
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частот признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат			

Все больные с СКВ с АФС в 100% получали антикоагулянты, в то время как пациентам 2-й группы они назначались по мере необходимости (в 9% случаев, $p < 0,0001$). Такие препараты, как ЦФ и ритуксимаб достоверно чаще назначались

пациентам 2-й группы ($p = 0,01$ и $p = 0,03$). В то время как АЗА, ММФ, МТ, гидроксихлорохин применялись одинаково часто (от 13% до 67%). При сравнительной оценке характера течения заболевания по S. Barr и M. Petri существенных различий в двух группах выявлено не было (Рисунок 20).

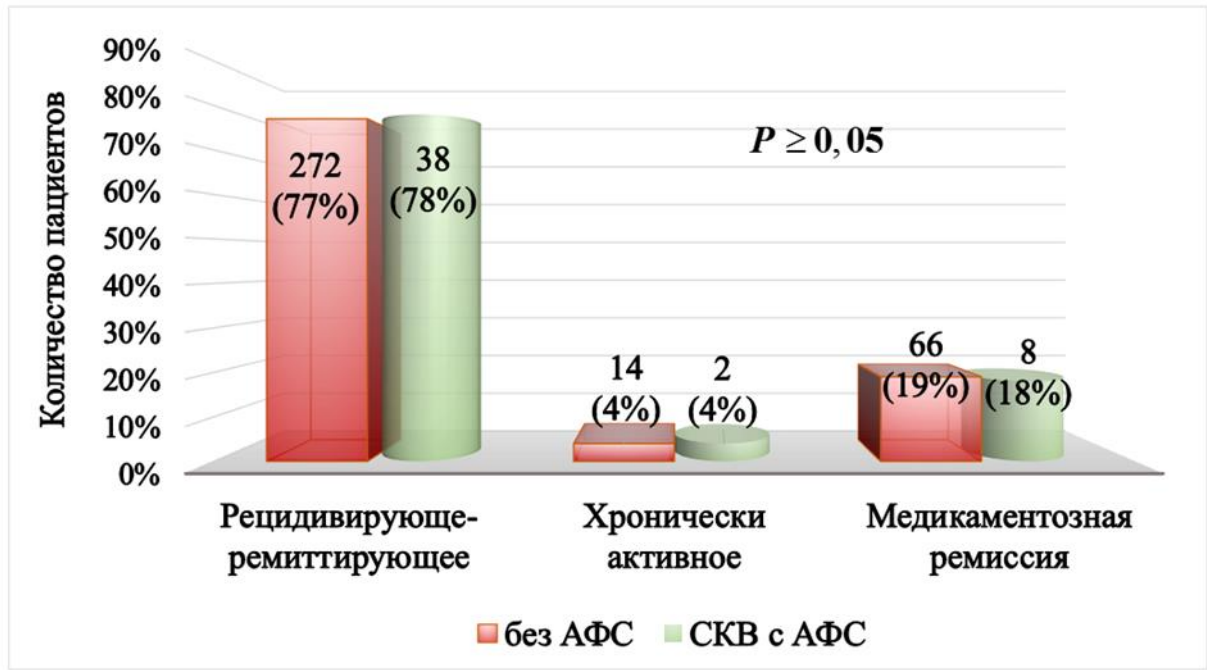


Рисунок 20 – Характер течения СКВ по S. Barr и M. Petri у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием АФС

По характеру течения СКВ в дебюте заболевания (согласно классификации В. А. Насоновой) в обеих группах преобладал хронический вариант (у 55%) пациентов с СКВ в сочетании с АФС и у 50% пациентов без АФС. Острое и подострое течение СКВ встречалось приблизительно с одинаковой частотой (от 15% до 27% случаев) (Рисунок 21).

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее отличие СКВ в сочетании с АФС от приведенных нами ранее.

Клиническое наблюдение 5

Пациентка Г., 1968 г.р., русская, проживающая в г. Москве, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: МКБ-10: M32.1 Системная красная волчанка, хронического по началу течения средней степени активности SLEDAI2K 6 с поражением кожи (дискоидные очаги на коже спины и волосистой части головы с очаговой алопецией), суставов (артралгии), синдром Рейно, иммунологические нарушения (антитела к дсДНК), АНФ +.

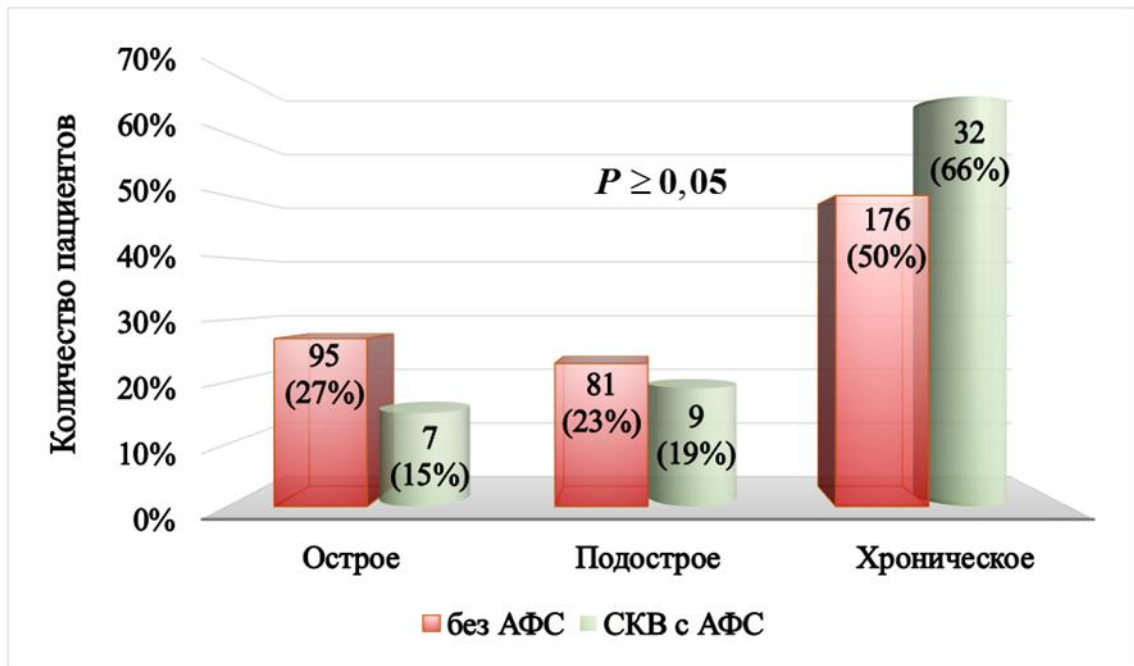


Рисунок 21 – Характер течения СКВ в дебюте заболевания по В. А. Насоновой у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием АФС

Антифосфолипидный синдром: ОНМК от 09.2009, повторное от 08.2013, постинсультная эпилепсия, тромбозы сосудов селезенки с развитием постинфарктного рубца селезенки, эндокардит с развитием митральной недостаточности 2-3-й степени, древовидное ливедо, высокопозитивные аКЛ, и антитела к b2-ГП 1).

Генетические мутации в системе гемостаза: гетерозиготные мутации в гене МТГФР, в гене фактора IV, в гене цитохрома P450. Гомозиготные мутации в гене эпокисредуктазы витамина К. ИП SLICC 5. Дебют заболевания с ноября 1985 г., когда после нормальной беременности, закончившейся рождением здорового ребенка, появились множественные дискоидные высыпания на лице, волосистой части головы с участками рубцевания, спине, фотосенсибилизация. С этого времени до 2009 г. периодические обострения дискоидной красной волчанки с положительным эффектом от местной терапии топическими ГК. В сентябре 2009 г. в 41 год на фоне повышения АД до 240/100 развилось ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии. С этого периода отмечает появление мраморности кожного покрова, сохранялось повышенное АД. В последующем отмечались 3 приступа потери сознания с судорогами без прикуса языка и без мочеиспускания, длительностью до 15 минут. В апреле 2012 г. в связи с потерей аппетита, похуданием на 5 кг за 6 месяцев, развитием общей слабости и очаговой алопецией госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. При обследовании аКЛ IgG 164 GPL, антитела к b2-ГП1 IgM 100 Ед/мл, ВА-отр., антитела к дсДНК 45 Ед/мл, АНФ 1/320, при капилляроскопии – вторичный синдром Рейно. Установлен диагноз СКВ, хронического течения. АФС. Начата терапия антикоагулянтами фраксипарином 0,3 мл/п.к., затем варфарином 5 мг/сутки, назначен гидроксихлорохин 400 мг/сутки.

Через 12 месяцев от начала терапии антикоагулянтами, самостоятельно их отменила в связи с развитием частых маточных кровотечений. С 2012 по 2015 гг. – в ФГБНУ НИИР не наблюдалась, постоянно принимала гидроксихлорохин 400–220 мг/сутки. В августе 2013 г. – повторное ОНМК, с развитием судорожного синдрома, в декабре 2013 г – генерализованный судорожный припадок, назначен финлепсин 200 мг/сутки. одновременно усиление яркости ливедо, обострение дискоидных очагов на ушных раковинах, артрит правого коленного сустава. В марте 2015 г. – повторная госпитализация в ФГБНУ НИИР, в анализах: АКЛ IgG 120 GPL, антитела к b2-ГП 1 IgM 100 Ед/мл, антитела к антитела к дсДНК 36,2 Ед/мл, снижение С3 компонента комплемента до 0,68 г/л, АНФ 1/320. Выявлены генетические мутации в системе гемостаза: гетерозиготные мутации в гене МТГФР, в гене фактора IV, в гене цитохрома P450. Гомозиготные мутации в гене эпоксиредуктазы витамина К. Клинико-лабораторная активность СКВ рассмотрена как умеренная, на первый план выступают и определяют жизненный прогноз проявления АФС. В связи с перенесенными ОНМК, генетическими мутациями в системе гемостаза и высоким риском тромбоза сосудов рекомендована терапия прадаксой 300 мг/сутки, продолжить прием гидроксихлорохина, антиэпилептические препараты, топические ГК на область дискоидных очагов.

Таким образом, результатом проведенного исследования является выделение клинико-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ в сочетании с АФС.

Фенотипическими особенностями клинико-иммунологического варианта СКВ с АФС являются:

- наличие предполагаемой временной связи развития заболевания с перенесенной ранее инфекцией, беременностью, инсоляцией, вакцинацией и физической перегрузкой;
- более высокая частота встречаемости у мужчин;
- возможность развития тромбозов различных локализаций уже дебюте ($p \leq 0,0001$);
- нередкое сочетание с наследственными тромбофилиями;
- более частое развитие дискоидного поражения кожных покровов, ливедо васкулита и эндокардита ($p < 0,0001$; $p = 0,01$ и $p = 0,03$);
- более частая встречаемость тромбоцитопении (в 58% случаев), волчаночного антикоагулянта, ложноположительной реакции Вассермана, аКЛ и антител к b2 гликопротеин 1 у ($p < 0,0001$, $p = 0,01$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$). Более редкое выявление антител к дсДНК, SS-A/Ro и SS-B/La антител ($p < 0,0001$);

- наличие более низкой активности заболевания по индексу SLEDAI2K и более высокий ИП SLICC;
- преимущественно хроническое по дебюту течение заболевания по В. А. Насоновой и рецидивирующе-ремиттирующее по S. Barr и M. Petri;
- 100%-е применение антикоагулянтов в лечении пациентов и назначение более низких доз пероральных ГК ($p = 0,03$).

4.5. Фенотипические особенности СКВ в сочетании с синдромом Шегрена

Синдром Шегрена был выявлен у 44 (11%) пациентов с СКВ на основании отечественных критериев (ФГБУ НИИР РАМН, 2001 г.). Показаниями для исключения синдрома Шегрена были следующие: жалобы на сухость во рту и/или в глазах, гиполакримию и/или рецидивирующие паротиты в анамнезе; и/или при наличии позитивного АНФ, выявление РФ и/или RoSSA и/или LaSSB антител.

Все 44 пациента прошли обязательное офтальмологическое и стоматологическое дообследование на выявление сухого синдрома. По результатам проведенных исследований хронический паренхиматозный паротит был диагностирован у 40 (90%) пациентов с СКВ с подозрением на сопутствующий синдром Шегрена, сухой кератоконъюнктивит – у 24 (55%) пациентов. Сочетание поражения слюнных желез и глаз наблюдалось у 20 (45%) больных, изолированное поражение слюнных желез – у 20 (45%), изолированное поражение глаз встречалось у 4 (10%) пациентов.

Далее приводится сравнительная характеристика пациентов с СКВ с наличием ($n = 44$) и отсутствием ($n = 356$) синдрома Шегрена (Таблица 39).

Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по полу, возрасту, активности СКВ по индексу SLEDAI2K, ИП SLICC. На момент госпитализации в клинику у пациентов обеих групп активность СКВ была средней степени ($9,16 \pm 6,88$ и $9,83 \pm 8,24$ баллов соответственно), ИП SLICC – $1,6 \pm 1,2$ и $1,9 \pm 1,5$ баллов соответственно.

Длительность СКВ была достоверно больше в группе с синдромом Шегрена ($p = 0,01$).

Таблица 39 – Сравнительная характеристика пациентов с СКВ с наличием/отсутствием синдромом Шегрена

Показатели	СКВ с синдромом Шегрена, 1-я группа, n = 44	СКВ, 2-я группа, n = 356	P
Женщины	42 (95%)	321 (90%)	–
Мужчины	2(5%)	35(10%)	
Возраст больных (M ± SD), годы	39,75±13,04	34,73±11,66	–
Длительность болезни (M ± SD), годы	8, 00±6,90	4,75±1,89	0,01
Индекс SLEDAI2K (M ± SD), баллы	9,16±6,88	9,83±8,24	–
ИП SLICC ≥ 1	1,6±1,2	1,9±1,5	–
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат			

Частота событий, предшествовавших дебюту заболевания у пациентов с СКВ с синдромом Шегрена, в основном, не отличалась от таковой от пациентов с СКВ без синдрома Шегрена (Таблица 40).

Таблица 40 – События*, предшествовавшие дебюту у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием синдромом Шегрена

Фактор	СКВ с синдромом Шегрена, 1-я группа, n = 44		СКВ, 2-я группа, n = 356		χ^2 ; P; ОШ [95%-й ДИ]
Не установленная связь	12	27%	70	20%	–
Физическая перегрузка	0	0	19	5%	–
Стресс	4	9%	46	13%	–
Инфекция	6	14%	49	14%	–
Беременность	8	18%	50	15%	–
Прием гормональных пероральных контрацептивов	3	7%	17	4%	–
Инсоляция	6	14%	69	19%	–
Вакцинация	2	4%	22	7%	–
Переохлаждение	3	7%	14	3%	–
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; * – со слов пациентов					

Среди провоцирующих событий развития болезни у пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена было предшествующая беременность у 8 (18%), а также инфекционные заболевания (ОРВИ) и инсоляция у 6 (14%) пациентов. Такие события как прием гормональных пероральных контрацептивов, переохлаждение

и вакцинация наблюдались у незначительного числа пациентов (в 3 [7%], 3 [7%] и 2 [4%] случаях). Вместе с тем первыми признаками заболевания у пациентов СКВ с синдромом Шегрена был полиартрит (у 19 [44%] человек, $p = 0,01$) и синдром Рейно (у 10 [22%] человек, $p = 0,003$). Ни в одном случае в дебюте заболевания не наблюдались изолированные кожные проявления и тромбозы (Рисунок 22). Нефрит в дебюте СКВ значительно чаще диагностировался у пациентов 2-й группы – у 78 (22%) человек против 3 (8%) соответственно ($p = 0,01$).

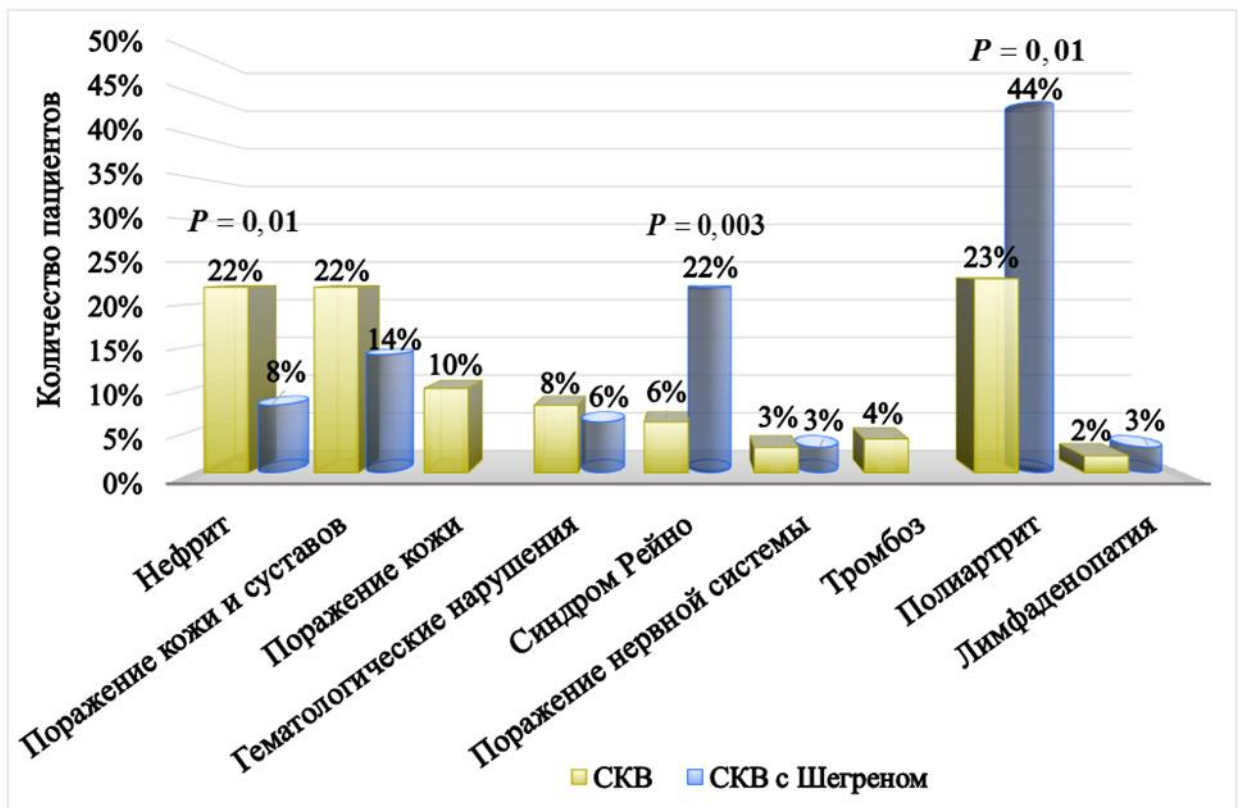


Рисунок 22 – Клинические проявления в дебюте заболевания у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием синдромом Шегрена

Среди клинических проявлений у пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена чаще выявлялась подострая кожная красная волчанка – у 18%, синдром Рейно – у 40%, поражение периферической нервной системы (сенсорная полинейропатия и дистальная сенсорно-моторная полинейропатия) – у 20% (Таблица 41) в отличие от пациентов без синдрома Шегрена, у которых частота этих признаков встречалась в 1%, 14% и 3% пациентов соответственно ($p < 0,0001$). Поражение ЦНС у пациентов с синдромом Шегрена проявлялись мигреноподобными головными болями и встречалось реже, чем у пациентов 2-й группы ($p = 0,05$).

Таблица 41 – Частота клинических проявлений заболевания у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием синдромом Шегрена

	СКВ с синдромом Шегрена, 1-я группа, n = 44		СКВ, 2-я группа, n = 356		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
	Число	Процент	Число	Процент	
Фотосенсибилизация	7	16%	64	18%	–
Эритема лица («бабочка»)	12	27%	124	35%	–
Множественные эритематозные высыпания	7	16%	78	22%	–
Подострая кожная волчанка	8	18%	4	1%	39,1; 0,0001 19,5 [5,61–68,1]
Токсический эпидермальный некролиз	0	0	2	1%	–
Капилляриты	9	21%	98	27%	–
Дискоидные высыпания	0	0	19	5%	–
Поражение слизистых	12	27%	120	34%	–
Алопеция	3	6%	47	13%	–
Синдром Рейно	18	40%	48	14%	38,0; 0,0001 8,25 [3,85–17,6]
Васкулит	6	14%	67	19%	–
Полиартрит	42	95%	310	87%	–
Серозиты	13	30%	146	41%	–
Поражение легких	6	13%	17	5%	5,67; 0,03 3,15 [1,17–8,47]
Эндокардит	1	2%	24	7%	–
Поражение ЦНС	3	6%	62	17%	–
Поражение периферической НС	9	20%	10	3%	26,5; 0,0001 8,79 [3,35–23,1]
Поражение почек	5	11%	187	52%	23,7; 0,0001 0,13 [0,05–0,33]
Сухой кератоконъюнктивит	24	55%	0	0	168,5; 0,0001
Хронический паренхиматозный паротит	40	90%	0	0	32,33; 0,0001 –
АФС	2	4%	46	12%	–
Тромбозы	4	8%	56	16%	–
Наследственные тромбофилии	1	2%	25	7%	–

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Поражение легких с развитием интерстициального пневмонита встречалось в 13% пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена, что было достоверно выше, чем в группе СКВ без синдрома Шегрена – у 5% ($p = 0,03$).

Среди гематологических нарушений у пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена чаще наблюдалась лейкопения в 70% случаев против 40% у пациентов 2-й группы ($p < 0,0001$). Патогномоничным для пациентов с синдромом Шегрена было выявление SS-A/Ro, SS-B/La антител (в 93% и в 35% соответственно и ревматоидный фактор (в 27% случаев), которые у пациентов без синдрома Шегрена встречались значительно реже ($p < 0,0001$). Другие гематологические и иммунологические нарушения встречались в обеих группах с одинаковой частотой (Таблица 42).

Таблица 42 – Частота лабораторных нарушений у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием синдромом Шегрена

Признак	СКВ с синдромом Шегрена, 1-я группа, n = 44		СКВ, 2-я группа, n = 356		χ^2 ; P; ОШ [95%-й ДИ]
Анемия	18	43%	177	49%	–
Лейкопения	31	70%	144	40%	14,3; 0,0001 3,51 [1,78–6,94]
Тромбоцитопения	8	18%	106	29%	–
Волчаночный антикоагулянт	1	2%	13	4%	–
Ложноположительная реакция Вассермана	1	2%	19	5%	–
Антитела к SS-A/Ro	41	93%	13	4%	258,8; 0,0001 312,5 [86,7–1125,3]
Антитела к SSB/La	15	35%	11	3%	61,5; 0,0001 16,1 [6,79–38,3]
Ревматоидный фактор	12	27%	7	2%	54,7; 0,0001 18,4 [6,80–50,2]
aКЛ	4	9%	69	19%	–
Антитела к b2 гликопротеину 1	3	7%	59	17%	–
Антитела к dsДНК	15	34%	291	82%	52,5; 0,0001 0,11 [0,05–0,21]
Антитела к Sm антигену	20	45%	17	5%	76,2; 0,0001 16,4 [7,62–35,3]

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

У пациентов обеих групп преобладало рецидивирующе-ремиттирующее течение заболевания у 76% и 86% пациентов соответственно, при этом частота медикаментозных ремиссий и хронически активного течения достоверно не отличалась (Рисунок 23).

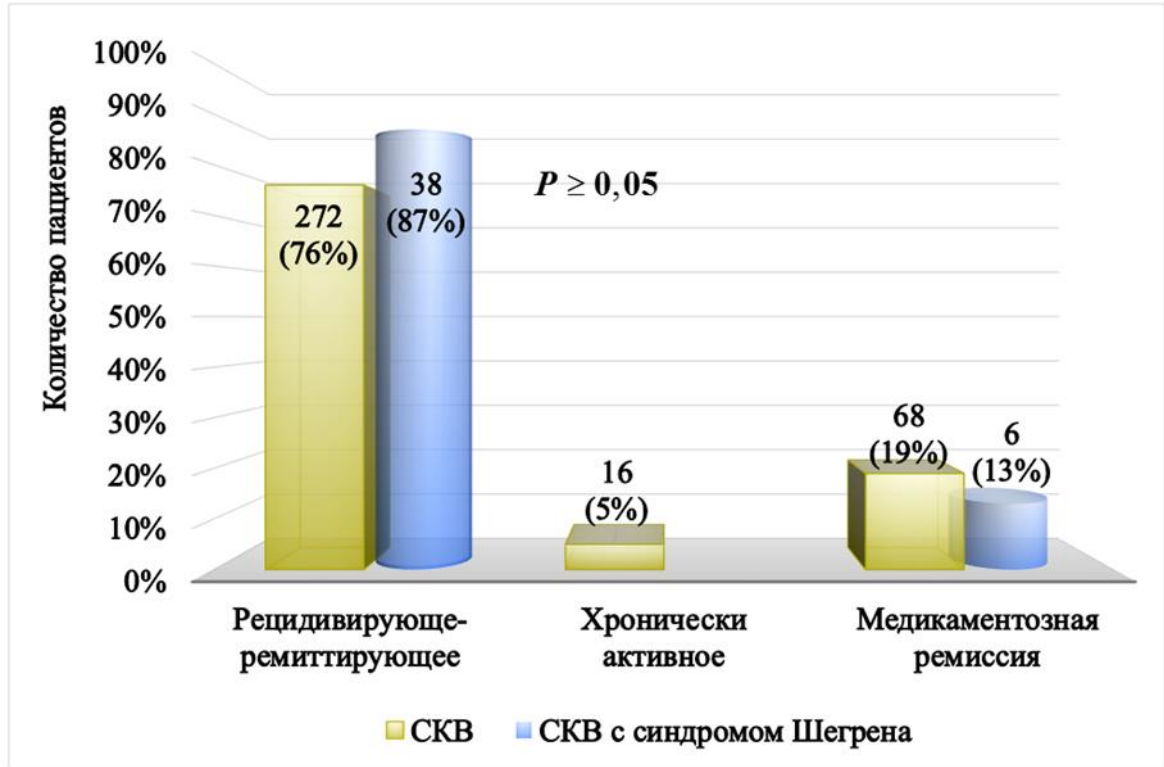


Рисунок 23 – Характер течения СКВ по S. Barr и M. Petri у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием синдромом Шегрена

Характер течения СКВ в дебюте заболевания у обследованных групп пациентов представлено на Рисунке 24. По дебюту в группе с синдромом Шегрена преобладал хронический вариант течения заболевания по В. А. Насоновой в 72% по сравнению с пациентами без синдрома Шегрена – 49% ($P = 0,01$). Частота острого и подострого течения заболевания в первой группе встречалась реже.

При анализе терапии, применяемой в реальной клинической практике (Таблица 43) у пациентов обеих групп, также были выявлены различия. Так, в дебюте заболевания пациентам с синдромом Шегрена назначались более низкие дозы ГК (в среднем $24,52 \pm 21,35$ мг/сутки, $p = 0,01$) и реже проводилась пульс терапия (у 29% пациентов, $p < 0,0001$). Среди цитостатических препаратов при СКВ в сочетании с синдромом Шегрена достоверно чаще использовался ЦФ и МТ в 63% и 36% случаев против 43% и 11% случаев соответственно у пациентов без синдрома Шегрена ($p = 0,01$;

$p < 0,0001$). Ритуксимаб назначался половине пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена, что было чаще, чем у больных второй группы ($p = 0,01$).

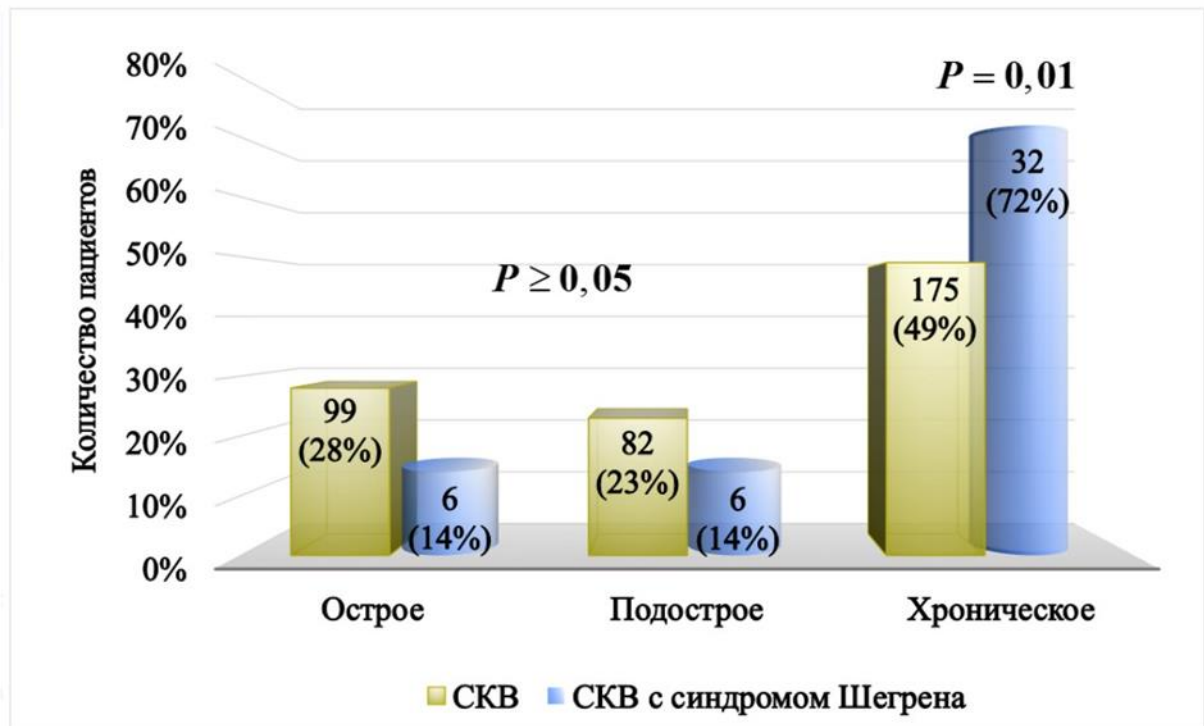


Рисунок 24 – Характер течения СКВ в дебюте заболевания по В. А. Насоновой у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием синдромом Шегрена

Таблица 43 – Фармакотерапия у пациентов с СКВ с наличием/отсутствием синдрома Шегрена (за весь период болезни)

Показатели	СКВ с синдромом Шегрена, 1-я группа, n = 44	СКВ, 2-я группа, n = 356	P
Глюкокортикоиды при верификации диагноза (M ± SD), мг	24,52±21,35	33,34±22,02	0,01
В/в ГК, пульс терапия	12 (29%)	213 (60%)	< 0,0001
ЦФ, n (%)	28 (63%)	156(43%)	0,01
АЗА, n (%)	7 (16%)	74 (21%)	–
ММФ, n (%)	5 (11%)	79 (22%)	–
МТ, n (%)	16 (36%)	10 (11%)	< 0,0001
Гидроксихлорохин, n (%)	29 (67%)	237(66%)	–
Ритуксимаб, n (%)	22(50%)	114 (32%)	0,01

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат

Ниже приводим клиническое наблюдение пациентки с СКВ с синдромом Шегрена.

Клиническое наблюдение 6

Пациентка Г., 1979 г.р., русская, проживающая в Пензенской области, г. Каменка, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: **МКБ-10: М32.1 Системная красная волчанка, хронического по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI2K 17 баллов) с поражением суставов (полиартрит), мышц (миозит), кожи (чаговая алопеция), серозных оболочек (перикардит), гематологическими нарушениями: Кумбс позитивная анемия, лейкопения), синдром Рейно, конституциональными (лихорадка, похудание) и иммунологическими нарушениями (антитела к дсДНК, антитела к Sm антигену, гипокомплементемия), АНФ+.**

Синдром Шегрена, поздняя стадия, с поражением слюнных желез (паренхиматозный паротит, сиалодохит) и поражением глаз (сухой кератоконъюнктивит, гиполакримия 2-й степени), положительные анти SS-A/Ro и анти SS-B/La). ИП SLICC 0.

Из анамнеза известно, что с 18 лет отметила появление синдрома Рейно. С 2009 г. (30 лет) после прерывания беременности появились боли в мышцах бедер и голеней, полиартрит мелких суставов кистей, лихорадка до 38 °С. Госпитализирована по месту жительства. При обследовании: лейкопения до $3,2 \times 10^9$, СОЭ 39 мм/ч, антитела к ддс 76 Ед/мл, АНФ 1/320, положительные антитела к Sm антигену. Выставлен диагноз СКВ, хронического течения с поражением суставов, мышц, лейкопенией, иммунологической активностью.

Назначен метипред 16 мг/сутки, метотрексат 7,5 мг/неделю с положительным эффектом. В течении 5 лет чувствовала удовлетворительно, находилась на терапии метипредом 4 мг/сутки и МТ 7,5 мг/неделю. Обострение с августа 2015 г. – лихорадка до 38 °С, полиартрит крупных и мелких суставов верхних и нижних конечностей, похудание на 4 кг за 2 месяца, выраженная сухость во рту, отсутствие слез. Увеличена доза метипреда до 16 мг/сутки, метотрексат до 10 мг/сутки с незначительным эффектом. Появился кашель, одышка, нарушение чувствительности на наружной поверхности голеней обеих нижних конечностей. Госпитализирована в ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой. При осмотре: очаговая алопеция, полиартрит мелких суставов кистей, л/з, локтевых, коленных суставов, утренняя скованность до 12 часов дня, миозит, одышка при физической нагрузке. При обследовании: антитела к дсДНК 84 Ед/мл, АНФ 1/1280, СРБ 43 мм/ч, ревматоидный фактор 159 МЕ/мл, антитела к Sm антигену > 200 Ед/мл, антитела к SS-A/Ro > 200 Ед/мл, антитела к SS-B/La > 200 Ед/мл, положительная проба Кумбса, СРБ 43 мг/л, анемия 99 г/л, лейкопения $2,32 \times 10^9$. Консультирована стоматологом. Проведены сиалография, сиалометрия, биопсия малой слюнной железы, УЗИ слюнных желез о результатах выявлена поздняя стадия сиалодохита в сочетании с поздней стадией паренхиматозного паротита. Консультирована

офтальмологом, проведена проба Ширмера = 5 мм, окрашивание конъюнктивы бенгальским розовым. Выявлен сухой кератоконъюнктивит, гиполакримия 2-й степени. При КТ органов грудной клетки: прикардит, признаки легочной гипертензии, гепатоспленомегалия, начальные признаки гипотонии пищевода. Выставлен диагноз СКВ. Синдром Шегрена. В связи с высокой активностью СКВ с поражением суставов, мышц, серозных оболочек, гематологическими нарушениями, сопутствующим синдромом Шегрена с поражением слюнных желез и глаз, нарастанием признаков иммунологической и воспалительной активности заболевания, недостаточной эффективностью терапии ГК и ЦТ пациентке инициирована терапия ритуксимабом 1000 мг с премедикацией солумедролом 500,0, к терапии добавлен гидроксихлорохин 200 мг/сутки, метипред 16 мг/сутки, метотрексат 10 мг/в неделю.

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены следующие фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с синдромом Шегрена:

- достоверно более высокая продолжительность СКВ ($p < 0,01$);
- первыми признаками заболевания у пациентов СКВ с синдромом Шегрена был полиартрит ($p = 0,01$) и синдром Рейно ($p < 0,003$);
- среди клинических проявлений у пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена чаще выявлялась подострая кожная красная волчанка, синдром Рейно, поражение периферической нервной системы (сенсорная полинейропатия и дистальная сенсорно-моторная полинейропатия) в отличие от пациентов без синдрома Шегрена ($p < 0,0001$). Хронический паренхиматозный паротит выявлен в 90%, а сухой кератоконъюнктивит у 55% пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена;
- среди лабораторных нарушений у пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена чаще наблюдалась лейкопения ($p < 0,0001$), SS-A/Ro, SS-B/La и ревматоидный фактор ($p < 0,0001$);
- в группе с синдромом Шегрена преобладал хронический вариант течения заболевания по В. А. Насоновой и наблюдалась более низкая активность, не требующие проведения терапии высокими дозами ГК, в этой группе достоверно чаще применялся РТМ ($p < 0,01$).

4.6. Фенотипические особенности СКВ с дебютом до 18 лет

При проведении сравнительного анализа трех когорт пациентов, проживающих в Российской Федерации, Киргизской республике и республике Казахстан мы констатировали что, в РФ более часто СКВ дебютировала в возрасте до 18 лет (в 25% случаев).

С целью выявления фенотипических особенностей этого клинико-иммунологического варианта заболевания, мы сформировали две группы пациентов. В первую группу (100 человек, 25%) вошли пациенты, у которых заболевание возникло до 17 лет включительно.

Вторую группу (300 человек, 75%) составили пациенты, у которых первые признаки заболевания появились в возрасте от 18 лет и старше.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, активности СКВ по индексу SLEDAI2 К (Таблица 44).

Таблица 44 – Сравнительная характеристика пациентов с дебютом СКВ до 18 лет и старше

<i>Показатели</i>	<i>СКВ с дебютом до 18 лет, n = 100</i>	<i>СКВ с дебютом после 18 лет, n = 300</i>	<i>P</i>
Женщины, n (%)	92(92%)	271(90%)	–
Мужчины, n (%)	8(8%)	29(10%)	
Возраст больных (M ± SD), годы	33,5±13,5	35,7±11,4	–
Длительность болезни (M ± SD), годы	9,62±2,87	7,24±7,13	0,01
Индекс SLEDAI2K (M ± SD), баллы	8,65±7,41	10,15±8,32	–
ИП SLICC ≥ 1, n (%)	72 (72%)	151 (50%)	0,007
ИП SLICC (M ± SD), балл	2,3±1,5	1,5±1,2	0,01
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат			

У пациентов с дебютом до 18 лет наблюдалась большая длительность заболевания (9,62±2,87 лет), у 72% выявлялись НПО, а ИП (SLICC) был выше, чем у пациентов с дебютом в более старшем возрасте (p = 0,01). Частота событий, предшествовавших дебюту заболевания существенно не различалась (Таблица 45). В

первой группе наиболее часто заболевание дебютировало после инсоляции, инфекции (ОРВИ), стрессовых факторов и вакцинации. Реже провоцирующими факторами выступали прием пероральных гормональных контрацептивов с целью нормализации менструального цикла и физическая перегрузка.

Таблица 45 – События*, предшествовавшие началу заболевания у пациентов с дебютом СКВ до 18 лет и старше

Фактор	СКВ с дебютом до 18 лет, n = 100		СКВ с дебютом после 18 лет, n = 300		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
	Число	Процент	Число	Процент	
Не установленная связь	2	2%	80	26%	–
Физическая перегрузка	3	3%	16	6%	–
Стресс	10	10%	40	13%	–
Инфекция	17	17%	38	12%	–
Беременность	0	0	58	19%	22,6; 0,0001 –
Прием пероральных гормональных контрацептивов	5	5%	15	5%	–
Инсоляция	53	53%	22	8%	102,6; 0,0001 14,2 [7,94–25,6]
Вакцинация	10	10%	14	4%	–
Переохлаждение	0	0	17	7%	5,9; 0,006

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; * – со слов пациентов

У пациентов с дебютом в детском возрасте первыми признаками СКВ волчаночный нефрит (у 26%), гематологические нарушения (у 14%) и поражения ЦНС (у 6%), что было достоверно чаще, чем в старшей группе, где частота этих проявлений составила 13% и 5% и не было ни одного случая дебюта с поражения ЦНС ($p = 0,002$; $p \leq 0,0001$; $p \leq 0,0001$). У пациентов с дебютом до 18 лет среди первых клинических проявлений заболевания не было синдрома Рейно и тромбозов, в то время как эти признаки в другой группе выявлялись у 17% и у 7% пациентов. Дебют СКВ с таких клинических проявлений как поражение кожи, полиартрит и сочетания этих двух признаков наблюдалось у одинакового числа пациентов обеих групп (Рисунок 25).

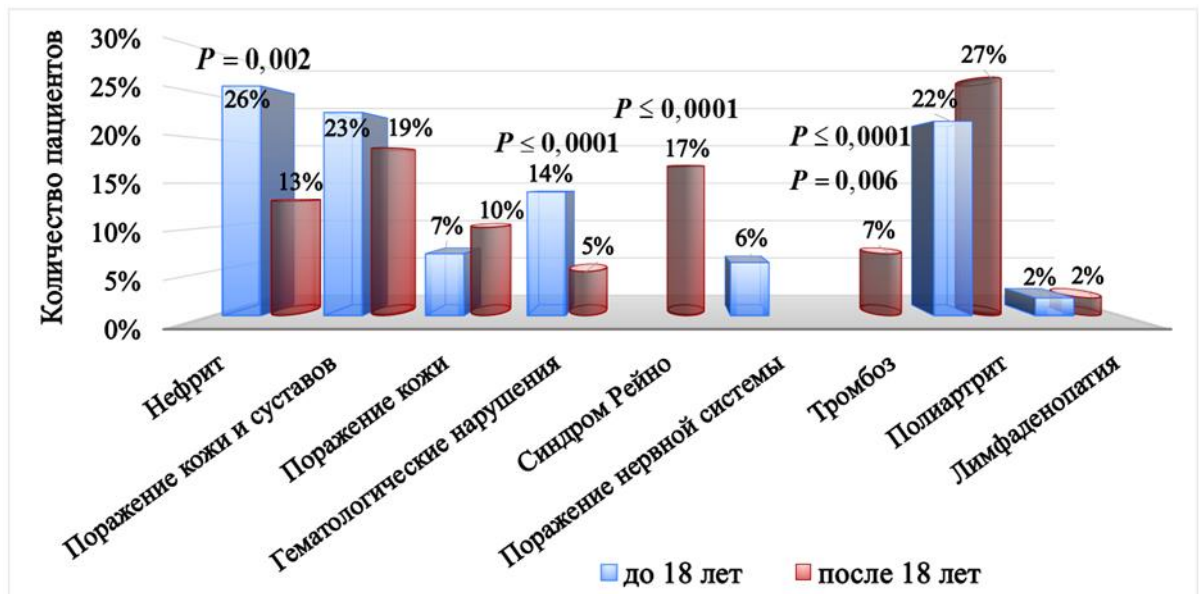


Рисунок 25 – Клинические проявления в начале заболевания у пациентов с дебютом СКВ до 18 лет и старше

Были выявлены различия в клинических проявлениях СКВ, выявляемых на протяжении всего периода болезни) в двух группах (Таблица 46). Так у пациентов с дебютом до 18 лет преобладали фотосенсибилизация, эритема лица, множественные эритематозные высыпания, поражение слизистых (хейлит, язвенный стоматит, ВН и поражение ЦНС ($p < 0,0001$)).

Таблица 46 – Частота клинических проявлений заболевания у пациентов с СКВ у пациентов с дебютом СКВ до 18 лет и старше

	СКВ с дебютом до 18 лет, N = 100		СКВ с дебютом после 18 лет, N = 300		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
Фотосенсибилизация	45	45%	26	9%	67,8; 0,0001 8,62 [4,91–15,1]
Эритема лица («бабочка»)	48	48%	88	29%	11,6; 0,0001 2,22 [1,4–3,54]
Множественные эритематозные высыпания	25	25%	30	10%	14,2; 0,0001 3,0 [1,66–5,41]
Подострая кожная волчанка	2	2%	10	3%	–
Токсический эпидермальный некролиз	0	0	2	1%	–
Капилляриты	25	25%	82	27%	–
Дискоидные высыпания	3	3	16	5%	–
Поражение слизистых	47	47%	85	28%	11,82; 0,0001 2,24 [1,41–3,58]

Продолжение таблицы 46

	СКВ с дебютом до 18 лет, N = 100		СКВ с дебютом после 18 лет, N = 300		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
	Число	Процент	Число	Процент	
Алопеция	9	9%	41	14%	–
Синдром Рейно	18	18%	48	16%	–
Васкулит	21	21%	52	17%	–
Полиартрит	89	89%	263	87%	–
Плеврит	27	27%	99	33%	–
Перикардит	27	27%	106	35%	–
Пневмонит	7	7%	16	5%	–
Эндокардит Либмана Сакса	10	10%	15	5%	–
Поражение ЦНС	35	35%	30	10%	34,4; 0,0001 4,85 [2,77%–8,47]
Поражение периферической НС	7	7%	14	5%	–
Волчаночный нефрит	55	55%	137	45%	–
АФС	12	12%	36	12%	–
Тромбозы	17	17%	43	14%	–
Синдром Шегрена	7	7%	37	12%	–
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал					

Среди поражения нервной системы в группе пациентов с дебютом до 18 лет на протяжении болезни, чаще всего в начале заболевания, наблюдалось развитие острого психоза, судорожного синдрома, острого нарушения сознания, и мигреноподобные головные боли. Остальные клинические проявления СКВ выявлялись в обеих группах с одинаковой частотой. У пациентов с дебютом до 18 лет преобладали гематологические нарушения, такие как анемия – у 63 (63%), лейкопения – у 51 (51%) и тромбоцитопения – у 37 (37%) пациентов, что было достоверно чаще ($p = 0,001$ и $p = 0,03$), чем у пациентов второй группы (Таблица 47). Не было выявлено значимых отличий в кумулятивных дозах препаратов и в частоте назначения различных цитостатических средств, гидроксихлорохина и ритуксимаба у пациентов обеих групп (Таблица 48).

Таблица 47 – Частота лабораторных нарушений у пациентов с дебютом СКВ до 18 лет и старше

Признак	СКВ с дебютом до 18 лет, N = 100		СКВ с дебютом после 18 лет, N = 300		χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
	Число	Процент	Число	Процент	
Анемия	63	63%	132	44%	10,8; 0,001 2,17 [1,36–3,45]
Лейкопения	51	51%	124	41%	–
Тромбоцитопения	37	37%	77	26%	4,73; 0,03 1,7 [1,05–2,75]
Волчаночный антикоагулянт	3	3%	11	4%	–
Ложноположительная реакция Вассермана	7	7%	13	4%	–
Антитела к SS-A/Ro	10	10%	44	15%	–
Антитела к SS-B/La	5	5%	21	7%	–
Ревматоидный фактор	2	2%	17	6%	–
аКЛ	15	15%	58	19%	–
Анти-b2 гликопротеин I	10	10%	52	17%	–
Антитела к дсДНК	85	85%	221	74%	–

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Таблица 48 – Терапия у пациентов с дебютом СКВ до 18 лет и старше

Показатели	СКВ с дебютом до 18 лет, N = 100	СКВ с дебютом после 18 лет, N = 300	P
Глюкокортикоиды при верификации диагноза (M ± SD), мг	37,17±27,52	30,37±19,17	–
В/в ГК, пульс терапия	1859,82±1318,36	1432,89±1012,97	–
ЦФ, n (%)	34 (34%)	120 (40%)	–
АЗА, n (%)	22(22%)	59(20%)	–
ММФ, n (%)	15(15%)	69(23%)	–
МТ, n (%)	2 (2%)	54(18%)	0,0001
Гидроксихлорохин, n (%)	62(62%)	204(68%)	–
Ритуксимаб, n (%)	21(21%)	110 (36%)	–

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат

Исключение составил МТ, который назначался достоверно реже пациентов с дебютом до 18 лет у 2 (2%) пациентов по сравнению со второй группой у 54 (18%) ($p = 0,0001$)

Из Рисунка 26 видно, что пациенты не различались по частоте рецидивирующе-ремиттирующего течения и развития медикаментозной ремиссии (по S. Barr и M. Petri).

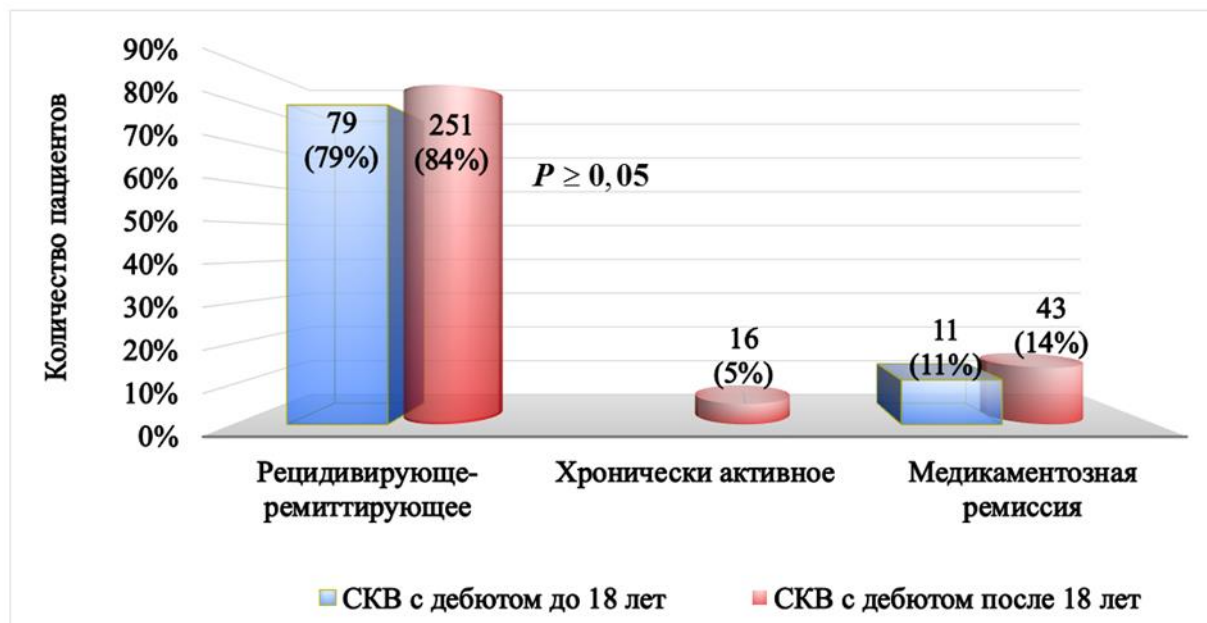


Рисунок 26 – Характер течения СКВ по S. Barr и M. Petri у пациентов с дебютом СКВ до 18 лет и старше

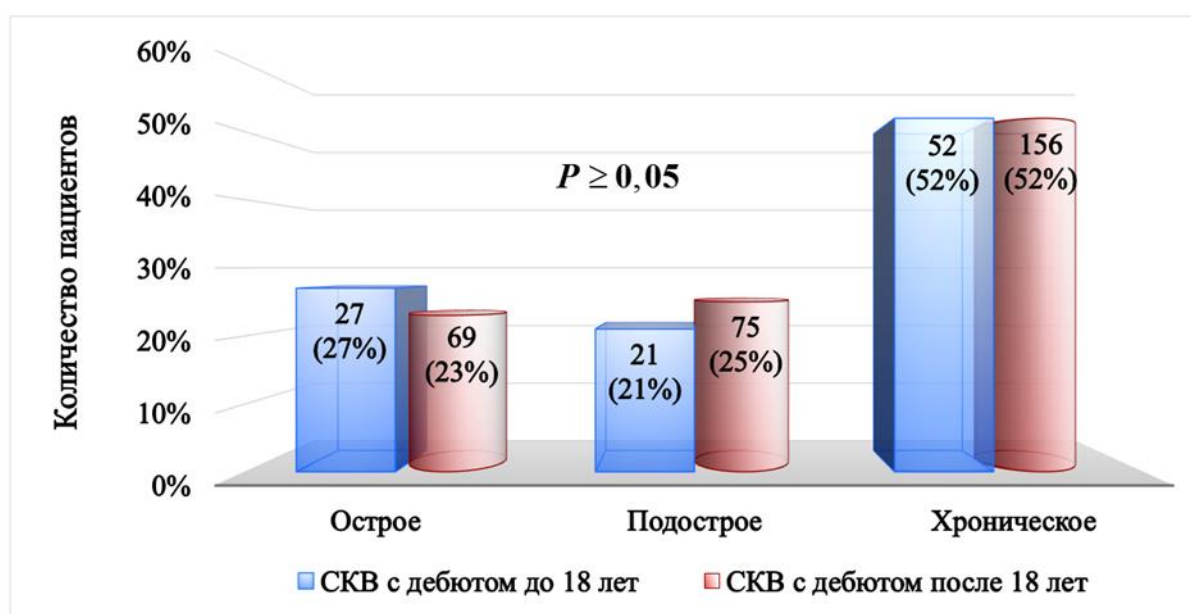


Рисунок 27 – Характер течения СКВ по В. А. Насоновой у пациентов с дебютом СКВ до 18 лет и старше

В обеих группах преобладало хроническое по началу течение (Рисунок 27) заболевания у 52 (52%) и у 156 (52%) человек, практически с одинаковой частотой встречались острый и подострый варианты начала заболевания от 21% до 27%.

Приводим клиническое наблюдение пациентки с дебютом до 18 лет с развитием тяжелого волчаночного нефрита и острого нарушения сознания с хорошим эффектом анти В-клеточной терапии.

Клиническое наблюдение № 7

Пациентка А., 1996 г. р., калмычка, проживающая в Калмыкия, п. Джангар, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: **МКБ-10: М32.1 Системная красная волчанка острого (по началу) течения, активность SLEDAI2K 1 балл, артралгии, адгезивный перикардит, лейкопения, в анамнезе: – поражение кожи (эритема лица, распространенные эритематозные высыпания, капилляриты), почек (медленно прогрессирующий ВН с нефротическим синдромом), ЦНС (цереброваскулит, кома, эпизод эпилепсии), серозных оболочек (экссудативный полисерозит), суставов (полиартралгии), гематологические нарушения (анемия, лейкопения), иммунологические нарушения (позитивные анти дсДНК, АКЛ, проба Кумбса, гипокомплементемия, АНФ+) ИП SLICC 2.**

Считает себя больной с 2013 г. (16 лет), когда появились генерализованные высыпания на коже верхних и нижних конечностей, груди, шее, спине, лихорадка до 38 °С. Через месяц присоединились отеки лица, нижних конечностей. Госпитализирована по месту жительства: анемия до 47 г/л, лейкопения до $1,7 \times 10^9$ в л, СОЭ 48 мм/ч, лейкоцитурия – 17 в поле зрения, эритроцитурия – 6 в поле зрения, цилиндрурия – 1, протеинурия – 1 г/л, выявлен перикардит. Заподозрен диагноз СКВ, однако адекватной патогенетической терапии начато не было однократно вводился солумедрол 400 мг, назначались антибиотики, антикоагулянтная терапия, диуретики. Через 3 недели пациентка переводится в детское отделение РостГМУ, где верифицируется диагноз: СКВ с поражением почек (хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность), кожи, центральной нервной системы (цереброваскулит, симптоматическая эпилепсия), полисерозит (экссудативный плеврит, перикардит), асцит, острое течение, высокая активность. Назначен метипред 48 мг/сутки, проведена ПТ ГК 5250 мг, ЦФ 2000 мг, антикоагулянтная терапия, назначены ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы), противосудорожные средства. Несмотря на адекватную терапию сохранялся выраженный отечный синдром, суточная протеинурия до 9,5 г/сутки, гематурия до 100 в поле зрения, гипопроотеинемия (38–40 г/л), нарастал креатинин до 165 мкмоль/л, мочевины – 13,4 ммоль/л, гиперкалиемия до 5,5 ммоль/л, прямая проба Кумбса+, анти дсДНК – 305,9 МЕ/мл, АКЛ IgM – 35,23 Ед/мл, АКЛ Ig G – 9,16 Ед/мл, прогрессировала артериальная

гипертензия до 180–200 мм рт. ст., СКФ – 15 мл/мин. В конце марта 2013 г. состояние крайне тяжелое за счет развития ОПН, отека головного мозга и коматозного состояния. Пациентка переведена в реанимацию, где по жизненным показаниям проводят в/в капельное введение ритуксимаба (Мабтеры) 500 мг с премедикацией солумедролом 500 мг в/в капельно, назначается ММФ 2 г. Постепенно состояние улучшается: нормализуется температура, артериальное давление, купируются явления полисерозита, нормализуется СОЭ, мочевины, креатинин, калий, уровень протеинурии 0,5 г/сутки, гематурия 8–10 в поле зрения. Начинается снижение метипреда постепенно с 48 мг до 16 мг/сутки. К 2016 г. пациентка находилась на метипреде 8,75 мг/сутки, получала ММФ (селлсепт) 2000 мг/сутки, проведено 4 курса ритуксимаба по 500 мг каждые 6 мес. В 2016 г. активность СКВ отсутствовала. SLEDAI2K 1 балл за счет лейкопении до $2,2 \times 10^9$ в л., общий анализ мочи – норма, СКФ – 96 мл/мин, анти дсДНК – 11 Ме/мл, АКЛ отрицательные. С3 и С4 фракции комплемента в пределах нормы. В данном случае можно говорить о хорошем почечном ответе на терапию. Биопсия почек в данном случае не проводилась и была невозможна в период инициирования терапии из-за тяжести состояния и молодого возраста пациентки.

В результате проведенного исследования были выявлены следующие фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с дебютом в детском возрасте:

- наличие предполагаемой временной связи развития заболевания с инсоляцией ($p < 0,0001$), реже с инфекцией, стрессовыми факторами и вакцинацией;
- возможность развития волчаночного нефрита, гематологических нарушений (анемии, лейкопении и тромбоцитопении) и поражения ЦНС уже в дебюте заболевания ($p = 0,002$; $p \leq 0,0001$; $p \leq 0,0001$).
- более частое выявление фотосенсибилизации, эритемы кожи лица, множественных эритематозных высыпаний, поражения слизистых оболочек (хейлита, язвенного стоматита) ($p < 0,0001$);
- развитие НПО у значимого числа пациентов (до 72%) и высокий индекс повреждения.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало возможность выделения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ, которые отличаются по основным клиническим, лабораторным, иммунологическим признакам СКВ и проводимой терапии. Описание фенотипов СКВ показывает

необходимость дальнейшего изучения клиники СКВ с использованием современных методов анализа данных и научной базы доказательной медицины. Показано, что наличие различных фенотипов СКВ связано с гетерогенностью данного заболевания и обуславливает различный ответ на терапию, что позволяет повысить качество диагностики данного заболевания и поможет обеспечить более персонализированный подход к лечению данной категории больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ III)
**Глава 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, СВЯЗАННОЕ СО ЗДОРОВЬЕМ
У ПАЦИЕНТОВ С СКВ**

В предыдущих главах нами была представлена гетерогенность системной красной волчанки внутри различных этнических групп и описаны основные клинико-иммунологические фенотипы СКВ. Настоящая глава посвящена комплексной оценке КЖСЗ у пациентов с СКВ российской когорты путем проведения сравнительного анализа его основных параметров у пациентов Российской Федерации, Республики Казахстан и Киргизской Республики с использованием русскоязычной версии специфического опросника *LupusQol*, общего опросника SF-36v.1, шкалы усталости (FACIT-Fatigue) и госпитальной шкалы тревоги/депрессии HADS. Опросники заполнялись пациентами самостоятельно в течение 5–7 минут каждый. Обязательным условием самостоятельного заполнения опросников респондентами Республики Казахстан и Киргизской Республики являлось знание русского языка не менее базового уровня и понимание сути вопросов. Предварительно разъяснялась цель проводимого опроса, объяснялись правила заполнения опросников. Заполнение опросников респондентами осуществлялось в первый день госпитализации пациентов в клиники.

5.1 Исследование КЖСЗ у пациентов с СКВ при помощи общего опросника SF-36v.1 и специфического опросника *LupusQol*

Исследование КЖСЗ у пациентов с СКВ при помощи общего опросника SF-36v.1 и специфического опросника *LupusQol* включало сравнительное исследование КЖСЗ при помощи специфического опросника *LupusQol* у пациентов СКВ РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан между собой и с пациентами других стран (Великобритания, Франция, Турция, Италия и Мексика), выявление изменений КЖСЗ по шкалам опросника *LupusQol* внутри каждого из описанных в главе 4 клинико-иммунологических фенотипов СКВ, а также сопоставление данных КЖСЗ у пациентов с СКВ российской когорты с популяционными нормами с использованием общего опросника SF-36v.1.

5.1.1. Сравнительное исследование КЖСЗ у пациентов Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан по данным опросника LupusQoL

В сравнительное исследование КЖСЗ у пациентов трех стран было включено 400 пациентов из РФ, 600 пациентов из Киргизии и 102 пациента из республики Казахстан, всего 1102 пациента. Характеристика пациентов представлена в Таблице 9 Главы 3.

Как представлено в Таблице 49 во всех трех когортах отмечено снижение КЖСЗ у пациентов с СКВ по всем 8 шкалам опросника LupusQoL. Наихудшее КЖСЗ выявлено в шкалах ЗОЛ, Усталости, Планирования и Эмоционального здоровья. Пациенты РФ были полностью сопоставимы по уровню КЖСЗ по 7 шкалам с пациентами Республики Казахстан, за исключением шкалы ИО, по которой КЖСЗ у пациентов РФ было достоверно лучше ($P = 0,002$). У пациентов Киргизской Республики КЖСЗ было крайне низким по всем 8 шкалам по сравнению с пациентами двух других стран ($p < 0,0001$). Наихудшее КЖСЗ в киргизской когорте отмечалось по шкалам ЗОЛ, ФЗ, Боли, Планирования, Усталости и ЭЗ.

Таблица 49 – Сравнительное исследование КЖСЗ у пациентов Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан по данным опросника LupusQoL

Шкалы, $M \pm SD$	Российская Федерация ($n = 400$)	Киргизская республика (600)	P	Казахстан (102)	P
Физическое здоровье	66,7±23,4	44,5±28,6	< 0,0001	63,0±24,3	–
Боль	70,4±24,2	45,8±29,3	< 0,0001	65,1±25,3	–
Планирование	64,6±28,7	46,4±31,5	< 0,0001	66,0±27,3	–
Интимные отношения	73,0±30,5	57,6±38,4	< 0,0001	58,3±35,5	0,002
Зависимость от других людей	57,0±27,6	41,1±30,9	< 0,0001	56,6±27,6	–
Эмоциональное здоровье	65,0±24,7	48,3±28,0	< 0,0001	65,5±23,5	–
Образ тела	66,5±27,0	57,9±28,4	< 0,0001	62,3±26,3	–
Усталость	62,6±25,1	47,6±28,1	< 0,0001	58,5±26,1	–

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни

Пациенты условно были разделены на три группы по суммарному счету LupusQoL: LupusQoL < 20, LupusQoL 20–60, LupusQoL > 60.

Как представлено на Рисунке 28, в Киргизской когорте практически у 14% пациентов наблюдался низкий показатель КЖСЗ по суммарному LupusQoL < 20 баллов, в то время как в РФ и республике Казахстан такой был выявлен только у 2% и 4% пациентов соответственно ($p < 0,0001$).

В когортах РФ и Республики Казахстан преобладали пациенты – 59% и 56% соответственно с более хорошим значением КЖСЗ LupusQoL > 60 баллов, в то время как в Республике Киргизия с таким уровнем КЖСЗ выявилось всего 34% пациентов ($p < 0,0001$).

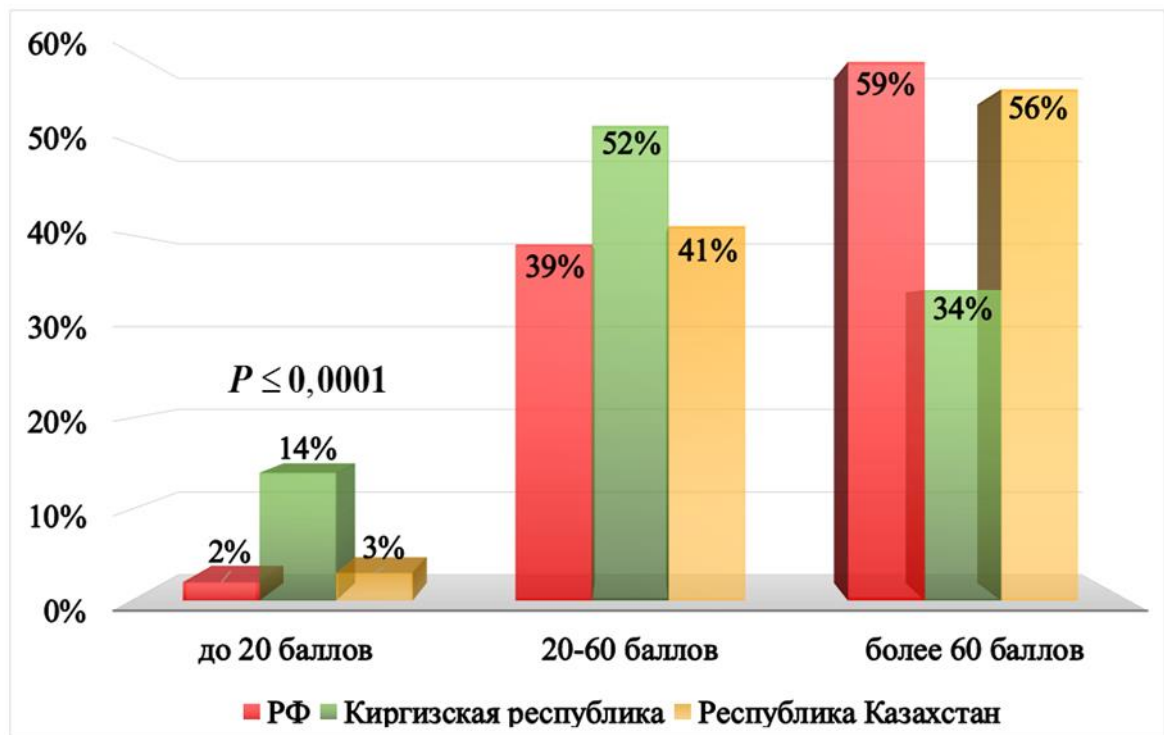


Рисунок 28 – Сравнительная характеристика КЖСЗ с трех странах по суммарному LupusQoL

Среди 1102 пациентов с СКВ пациенты с показателем LupusQoL < 20 баллов было выявлено 93 человека, а с уровнем КЖСЗ по LupusQoL > 60 – 484 человека (Таблица 50).

Таблица 50 – Факторы, влияющие на КЖСЗ у пациентов с СКВ трех когорт: Российской федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан по данным анализа суммарного счета LupusQoI

Факторы	Суммарный LupusQoI < 20 (n = 93)	Суммарный LupusQoI > 60 (n = 484)	P
Общие данные			
Возраст, годы (M±SD)	37,06±12,38	30,09±9,96	0,04
Длительность верификации диагноза, мес., Me [25-й, 75-й перцентили]	36 [12; 84]	10 [4; 24]	< 0,0001
Социальный статус			
Беременность, n (%)	0	71 (14%)	0,002
Отсутствие инвалидности, n (%)	30 (32%)	242 (50%)	0,02
Наличие высшего образования, n (%)	38 (41%)	281 (58%)	0,01
Имеющие работу, n (%)	33 (35%)	266 (55%)	0,03
Не имеющие работу, n (%)	46 (49%)	131 (27%)	0,01
Пенсионеры, n (%)	11 (12%)	9 (2%)	0,02
Показатели активности заболевания и необратимых повреждений органов			
Индекс активности SLEDAI 2 К, баллы (M ± SD)	11,32±8,16	8,50±7,47	0,04
ИП SLICC, баллы (M ± SD)	1,83±1,72	1,09±0,96	0,004
Течение заболевания по В. А. Насоновой			
Острое, n (%)	17 (19%)	126 (26%)	–
Подострое, n (%)	9 (10%)	145 (30%)	0,01
Хроническое, n (%)	66 (71%)	208 (43%)	0,003
Расстройства тревожно-депрессивного спектра по шкале HADS			
Тревожное расстройство HADS-T ≥ 8 баллов	19 (20%)	24 (5%)	< 0,0001
Депрессивное расстройство HADS-Д ≥ 8 баллов	4 (4%)	4 (1%)	–
Тревожная депрессия (HADS-Д ≥ 8 баллов и HADS-T ≥ 8 баллов)	29 (30%)	51 (10%)	< 0,0001
Всего пациентов с расстройствами тревожно-депрессивного спектра	52 (56%)	79 (16%)	< 0,0001
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат			

Для выявления факторов, влияющих на КЖСЗ у пациентов с СКВ трех когорт: Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан по данным анализа суммарного счета LupusQoI был проведен сравнительный анализ между пациентами с крайне низким КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) и умеренно сниженным КЖСЗ (LupusQoI > 60 баллов).

Как представлено в Таблице 50, более низкое КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) ассоциировалось с более старшим возрастом пациентов $37,06 \pm 12,38$ лет, большей длительностью верификации диагноза СКВ в среднем до 36 [12; 84] месяцев, с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI 2 К до $11,32 \pm 8,16$ баллов, с количеством необратимых повреждений органов до $1,29 \pm 0,96$ баллов по ИП SLICC, с хроническим течением заболевания по В. А. Насоновой у 71% человек. У 56% пациентов с низким КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) выявлялись РТДС в основном тревожная депрессия, а также тревожное и депрессивные расстройства по шкале HADS.

Практически половина пациентов с низким КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) не имели работу, 68% были инвалидами по заболеванию, 59% не имели высшего образования. Более хорошее КЖСЗ у пациентов с СКВ (LupusQoI > 60 баллов) отмечалось у молодых пациентов в возрасте $30,09 \pm 9,96$ лет, у которых диагноз СКВ был верифицирован сравнительно быстро в среднем за 10 [4; 24] месяцев. У этих пациентов была более низкая активность заболевания $8,50 \pm 7,47$ баллов по индексу SLEDAI2K баллов, меньшее количество необратимых повреждений органов $1,09 \pm 0,96$ баллов по ИП SLICC, в 30% случаев подострый вариант течения заболевания по В. А. Насоновой.

Практически 60% этих пациентов имели постоянную работу и высшее образование, половина этих пациентов не были инвалидами по заболеванию.

Только в группе пациентов с КЖСЗ по LupusQoI > 60 баллов были беременные женщины 14%, и практически у 84% человек отсутствовали признаки РТДС по шкале HADS.

5.1.2. Сравнение КЖСЗ пациентов с СКВ РФ, Кыргызской республики и Республики Казахстан с данными других когорт по шкалам опросника LupusQoL

Для сравнения полученных результатов с данными других когорт использовался метод форест-плот.

Результаты когортных исследований КЖСЗ других стран были взяты из недавно опубликованных статей по исследованию КЖСЗ, где в Великобритании оно проводилось у 259 [284], Италии – у 117 [132], Франции – у 182 [145], Турции – у 132 пациентов с СКВ [319], Мексики – у 138 пациентов с СКВ [160].

Как представлено на Рисунке 29, КЖСЗ у пациентов с СКВ снижено по сравнению с нормой (100 баллов) во всех странах, а внутри каждой из восьми шкал опросника отмечался значительный разброс балльного счета.

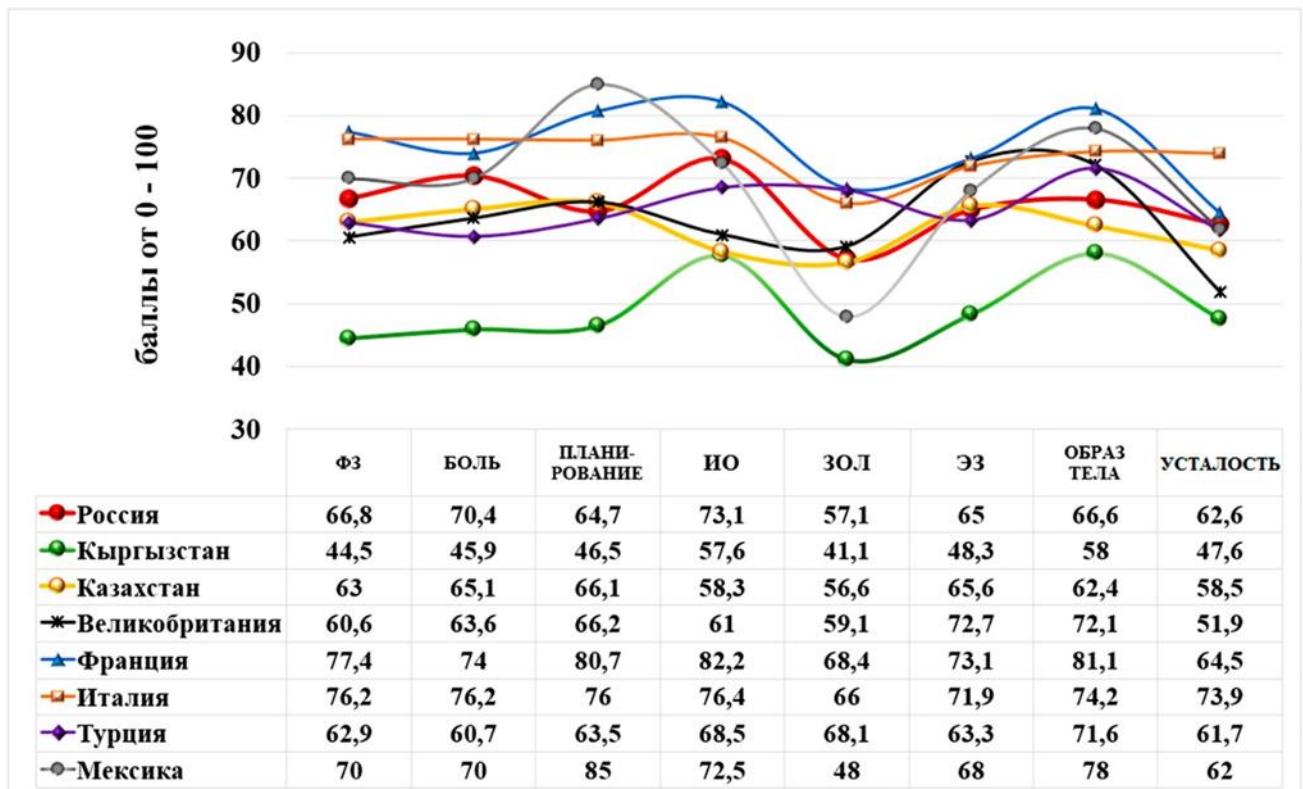


Рисунок 29 – Сравнительное исследование КЖСЗ по 8 шкалам LupusQoL в 4 странах Европы, Мексике, Российской Федерации, Кыргызии и Казахстане

На графиках форест-плот (Рисунок 30) представлена взвешенная разница балльных показателей КЖСЗ по каждой из 8 шкал опросника LupusQoL между вось-

мью странами. И хотя во всех восьми странах КЖСЗ было в среднем ниже 100 баллов по всем шкалам, у пациентов с СКВ Франции и Италии оно было достоверно лучше ($P \leq 0,05$) и составило в среднем 70 баллов по каждой из шкал опросника LupusQol.

Самое плохое КЖСЗ выявлено у пациентов Киргизской республики, у которых средний балл по всем восьми шкалам опросника был около 40–50. У пациентов с СКВ из Мексики, наоборот, значимо страдала только шкала «Зависимость от других людей», по остальным шкалам пациенты этой страны были сопоставимы с таковыми из Франции и Италии. «Физическое здоровье» значимо было нарушено у пациентов Республики Казахстан, Великобритании и Турции, и средний балл по соответствующей шкале колебался от 60 до 63 баллов. КЖСЗ по шкалам «Боли», «Эмоционального здоровья» и «Усталости» было достоверно хуже в Великобритании и Турции, в Турции и РФ и Великобритании, и Республике Казахстан со средними баллами 60–63, 63–65 и 52–58 соответственно. Шкала «Образ тела» больше всего менялась в РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан по сравнению с другими странами ($P \leq 0,05$), ее значения варьировали от 58–66 баллов.

Неожиданными находками при анализе данных были:

1) достаточно хорошее КЖСЗ у пациентов Мексики, практически сопоставимое с пациентами Италии и Франции за исключением шкалы «Зависимость от других людей»;

2) данные пациентов Великобритании, КЖСЗ у которых было достаточно низким и сопоставимым с Киргизской Республикой и Республикой Казахстан, за исключением шкал «Зависимости от других людей» и «Образ тела».

У пациентов с СКВ Республики Казахстан, Великобритании, Турции, и РФ затрагивались в той или иной мере различные аспекты КЖСЗ. Во всех пяти странах значимо страдало «Планирование», средний балл по соответствующей шкале составил 46–66 баллов.

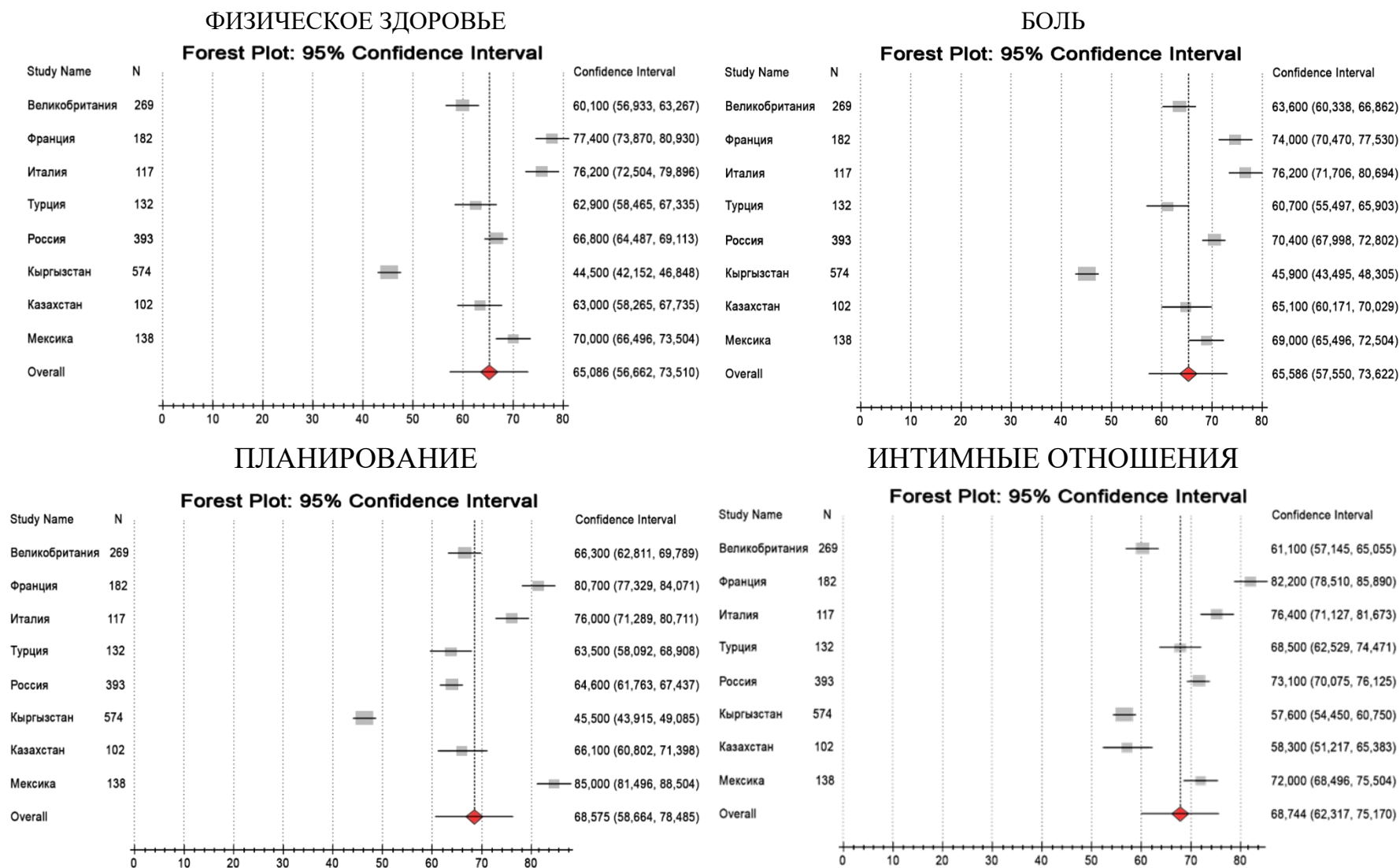


Рисунок 30 – Сравнительное исследование КЖСЗ по 8 шкалам LipusQo1 в 4 странах Европы, Мексике, Российской Федерации, Киргизии и Казахстане по методу форест плот с 95%-м доверительным интервалом

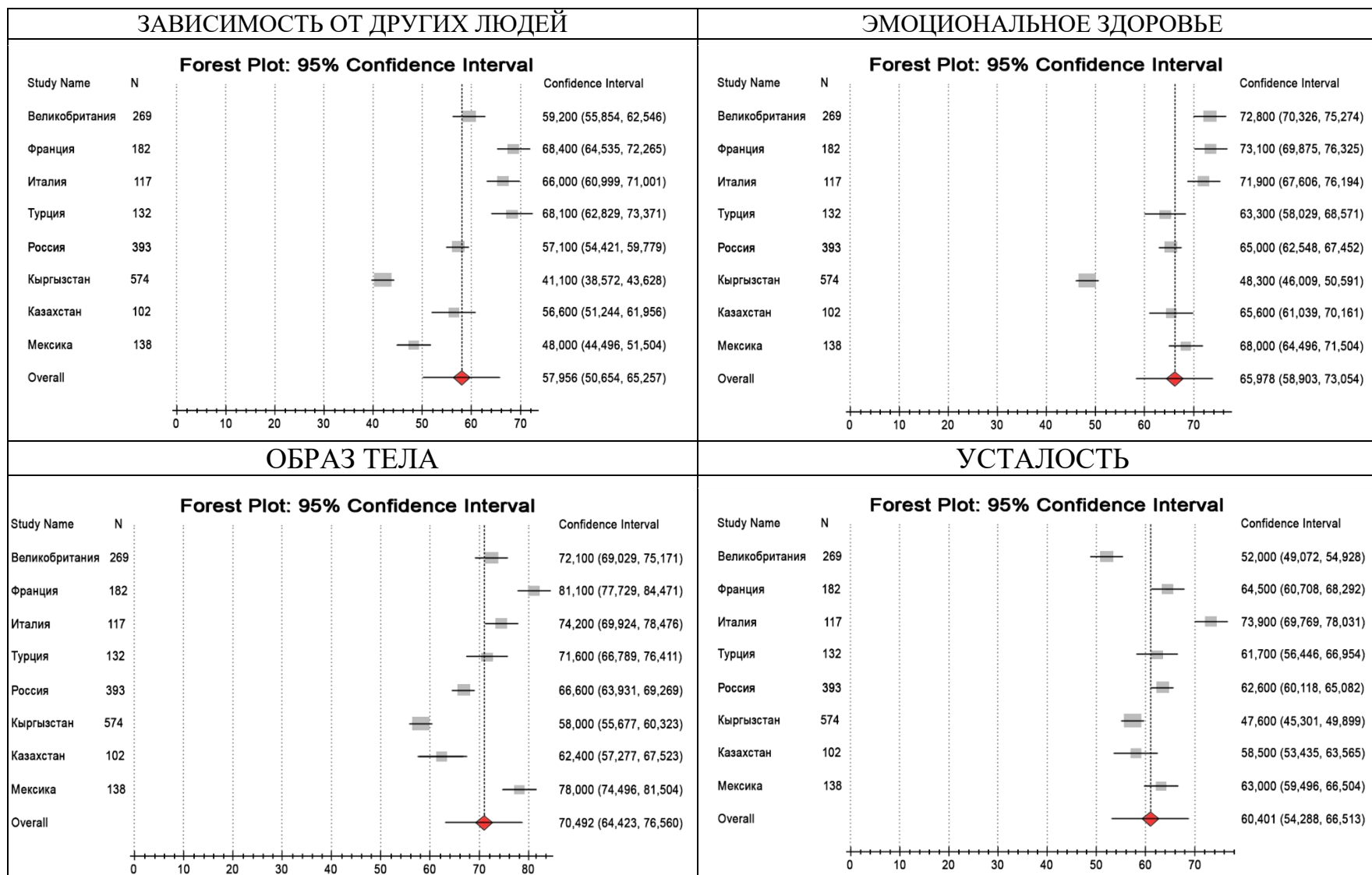


Рисунок 30 (продолжение)– Сравнительное исследование КЖСЗ по 8 шкалам LupusQoI в 4 странах Европы, Мексике, Российской Федерации, Киргизии и Казахстане по методу форест плот с 95%-м доверительным интервалом

5.1.3. Показатели КЖСЗ по шкалам опросника *LupusQol* в зависимости от клинико-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ

Характеристика клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ представлена в Главе 4 результатов собственных исследований. В результате проведенного сравнительного анализа «методом известных групп», а также кластерного и факторного анализов были выделены 5 клинико-иммунологических вариантов СКВ:

- 1) СКВ с развитием волчаночного нефрита – 192 человека;
- 2) СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями – 208 человек;
- 3) СКВ в сочетании со вторичным АФС – 48 человек;
- 4) СКВ в сочетании с синдромом Шегрена – 44 человека;
- 5) СКВ с дебютом в детском возрасте (до 18 лет) – 100 человек

У всех пациентов было оценено КЖСЗ по опроснику *LupusQol* (Таблица 51) и выявлены различия в КЖСЗ по ряду шкал опросника между клинико-иммунологическими вариантами (фенотипами) СКВ.

Было выявлено достоверно более низкое КЖСЗ по шкалам «Физическое здоровье», «Боль», «Усталость» и суммарному *LupusQol* у пациентов СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями по сравнению с СКВ с развитием волчаночного нефрита ($p = 0,007$; $p = 0,002$; $p = 0,01$; $p = 0,009$).

У пациентов с СКВ в сочетании с АФС отмечено значимое снижение КЖСЗ по шкалам «Физического здоровья», «Зависимости от других людей», «Эмоционального здоровья», «Образа тела», чем у пациентов с СКВ без АФС ($p = 0,04$; $p = 0,03$; $p = 0,02$; $p = 0,05$). У пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена определялось значимое снижение КЖСЗ по шкале «Физического здоровья» по сравнению с пациентами без сопутствующего синдрома Шегрена. У пациентов с дебютом СКВ до 18 лет отмечено достоверно лучшее КЖСЗ по шкалам «Физического здоровья», «Планирования» и «Интимных отношений», нежели у пациентов с дебютом заболевания в более старшем возрасте ($p = 0,01$; $p = 0,03$; $p = 0,01$).

Таблица 51 – Сравнительное исследование КЖСЗ у пациентов Российской Федерации в зависимости от клинико-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ

Шкалы, $M \pm SD$	СКВ с ВН, $n = 192$	СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями, $n = 208$	P	СКВ с АФС, $n = 48$	СКВ без АФС, $n = 352$	P	СКВ с синдромом Шегрена, $n = 44$	СКВ без синдрома Шегрена, $n = 356$	P	СКВ с дебютом до 18 лет, $n = 100$	СКВ с дебютом после 18 лет, $n = 300$	P
ФЗ	69,8±21,8	62,9±23,8	0,007	61,4±23,4	72,2±19,8	0,04	59,1±25,4	67,3±22,6	0,04	71,6±22,0	64,2±23,1	0,01
Боль	74,0±22,4	65,8±25,9	0,002	69,0±24,7	72,8±23,7	–	65,2±23,3	70,1±24,8	–	72,9±25,4	68,3±24,2	–
Планирование	66,6±26,6	60,7±29,7	–	63,0±28,1	67,3±30,0	–	57,9±30,8	64,4±28,1	–	69,1±26,6	61,5±28,8	0,03
ИО	75,3±29,3	69,6±32,6	–	72,0±30,6	75,8±34,4	–	62,9±40,7	74,2±29,1	–	80,2±28,8	69,5±31,4	0,01
ЗОЛ	57,4±27,3	55,6±28,4	–	55,7±28,1	68,0±25,6	0,03	60,7±28,3	56,0±27,9	–	55,3±28,1	57,3±27,6	–
ЭЗ	66,9±24,1	62,3±24,8	–	53,6±24,9	70,3±21,2	0,02	66,1±26,3	64,3±24,5	–	64,5±26,9	64,8±23,5	–
ОТ	66,4±27,2	63,6±28,0	–	63,9±27,9	72,2±24,8	0,05	68,8±30,7	64,7±27,2	–	67,4±25,2	64,1±28,4	–
Усталость	66,4±22,5	58,9±25,9	0,01	61,7±24,7	67,7±22,0	–	59,6±26,1	62,9±24,3	–	66,2±23,9	61,0±24,6	–
LupusQoI суммарный	65,9±19,1	59,0±21,3	0,009	61,4±20,5	67,3±19,4	–	59,9±22,2	62,6±20,3	–	65,2±20,9	61,1±20,1	–
<i>Примечание</i> – достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни												

5.1.4. Сопоставление данных КЖСЗ у пациентов с СКВ российской когорты с популяционными нормами с использованием общего опросника SF-36v.1

Полученные данные КЖСЗ по восьми шкалам опросника SF-36v.1 у 400 пациентов с СКВ Российской когорты были сопоставлены со стандартизованными популяционными показателями шкал [6] в зависимости от возраста респондентов и с их общими значениями. В Таблице 52 представлены общие значения шкал опросника SF 36 у 400 пациентов с СКВ и стандартизованные показатели Российской популяции.

Таблица 52 – Общие значения шкал опросника SF 36 у 400 пациентов с СКВ и стандартизованных популяционных показателей Российской популяции

Шкалы SF 36	Пациенты с СКВ (n = 400)		Стандартизованные популяционные показатели (n = 3344)	
	Mean	SD	Mean	SD
Физическое функционирование	63,01	28,71	50,00	10,00
Ролевое физическое функционирование	40,53	41,15	50,00	10,00
Боль	46,74	8,95	50,00	10,00
Общее состояние здоровья	50,05	20,83	50,00	10,00
Жизнеспособность	52,77	22,66	50,00	10,00
Социальное функционирование	61,78	27,10	50,00	10,00
Ролевое эмоциональное функционирование	50,29	42,13	50,00	10,00
Психическое здоровье	50,62	8,31	50,00	10,00

Была проведена оценка взвешенной разницы шкал SF-36 больных СКВ Российской когорты и взрослой популяции мужчин и женщин методом форест плот с доверительным интервалом 95% (Рисунок 31). Достоверно более низкое КЖСЗ у пациентов с СКВ по сравнению со здоровой популяцией было выявлено всего по двум шкалам опросника SF-36v.1: «Ролевое Физическое Функционирование» и «Боль», средний балл по которым был 40,53 и 46,74 балла соответственно ($p < 0,05$). «Общее состояние здоровья», «Ролевое эмоциональное функционирование», шкала «Жизнеспособность», «Психологическое здоровье», также «Физическое функционирование» и «Социальное функционирование» были сопоставимы с популяционными нормами.

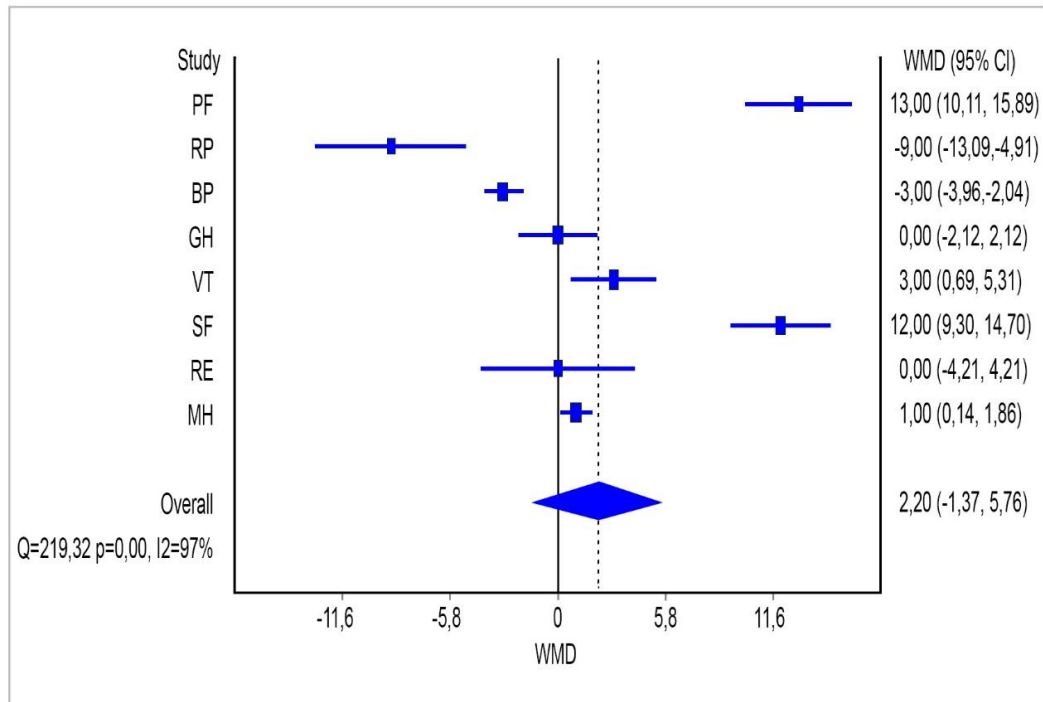


Рисунок 31 – Взвешенная разница шкал SF-36 больных СКВ Российской когорты и взрослой популяции мужчин и женщин методом форест плот с 95%-м доверительным интервалом

В зависимости от представленных данных возрастных популяционных норм шкал опросника SF 36 400 пациентов с СКВ российской когорты были разделены на 6 возрастных групп (Таблица 52). Наиболее многочисленными группами были пациенты в возрасте 25–34 года – 150 человек, в возрасте 35–44 года – 93 человека и в возрасте 18–24 года – 79 человек. Чем старше была возрастная группа, тем меньшее количество пациентов с СКВ в ней была. Так количество пациентов в возрасте 45–54 года было 47, в возрасте 55–64 года было 24.

Самая малочисленная группа из 7 человек была представлена пациентами с СКВ в возрасте от 65–74 лет. Поскольку последняя группа была самой малочисленной, не получилось достоверных данных при межгрупповом сравнительном анализе пациентов других возрастных групп с самой старшей. В Таблице 52 представлен межгрупповой сравнительный анализ шкал опросника SF 36 у 400 пациентов с СКВ в зависимости от возраста.

Таблица 52 – Межгрупповой сравнительный анализ шкал опросника SF 36 у 400 пациентов с СКВ в зависимости от возраста

Шкалы опросника SF 36	Возраст пациентов										
	18–24 лет N = 79	25–34 лет N = 150	Р	35–44 лет N = 93	Р	45–54 N = 47	Р	55–64 N = 24	Р	65–74 N = 7	Р
ФФ	72,7±26,7	66,6±28,3	–	62,8±25,0	–	50,6±30,5	0,002	36,3±21,4	< 0,0001	36,0±33,4	–
РФФ	55,4±39,6	42,2±41,7	–	41,4±36,5	–	39,4±30,2	–	28,8±16,6	0,01	25,0±24,0	–
Боль	47,5±10,3	46,0±8,6	–	46,3±8,0	–	46,2±9,1	–	51,8±8,5	–	48,0±8,3	–
ОСЗ	52,1±18,9	49,6±20,9	–	53,3±23,1	–	45,8±20,1	0,001	40,7±14,9	< 0,0001	47,2±16,7	–
Ж	44,4±21,1	55,1±21,4	0,03	51,2±24,9	0,03	57,0±23,8	0,02	65,2±15,8	0,01	50,0±14,6	–
СФ	68,8±25,3	58,4±27,3	–	61,5±27,8	–	61,2±26,7	–	57,7±27,5	–	77,2±22,5	–
РЭФ	58,9±40,8	47,4±41,9	–	51,8±42,4	–	43,9±41,2	–	43,6±38,3	–	80,1±44,72	–
ПЗ	50,5±7,5	48,3±7,5	–	52,2±8,5	–	52,8±10,1	–	54,4±6,6	–	55,2±10,7	–
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни											

Из представленной таблицы четко видно, что с возрастом у пациентов с СКВ ухудшается КЖСЗ по шкалам Физического функционирования, ролевого физического функционирования, общего состояния здоровья ($p < 0,0001$; $p = 0,01$; $p < 0,0001$). По шкале Жизнеспособности, наоборот, с возрастом отмечается улучшение КЖСЗ ($p = 0,03-0,01$) (Рисунок 32).

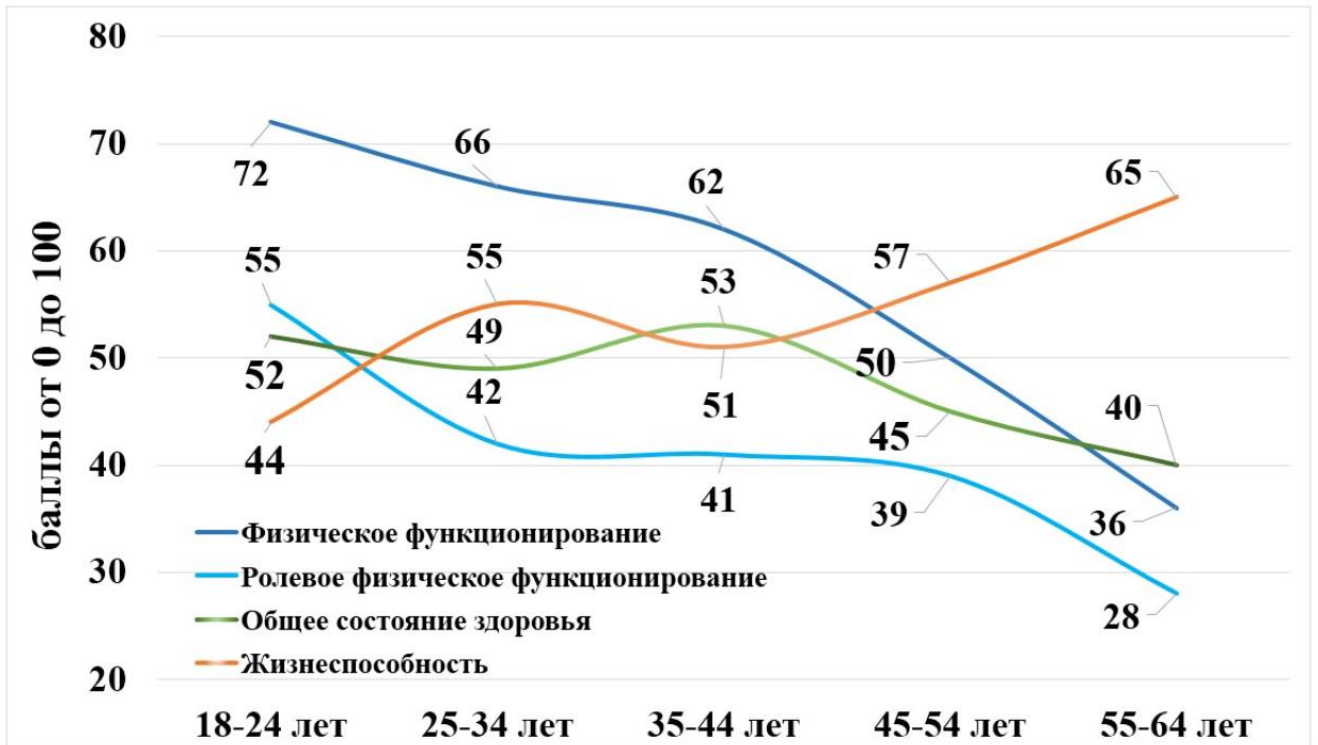


Рисунок 32 – Изменение компонентов «Физического здоровья», «Общего состояния здоровья» и «Жизнеспособности» у пациентов с СКВ по мере увеличения возраста пациентов по данным опросника SF 36 у 400 пациентов Российской когорты

Различия в КЖСЗ по восьми шкалам опросника SF 36 были получены при сравнении разных возрастных групп пациентов с СКВ с соответствующими возрастными популяционными нормами опросника методом форест плот с 95%-м доверительным интервалом (Рисунок 33).

У пациентов с СКВ возрастной группы от 18–24 лет отмечалось достоверно низкое КЖСЗ по шкалам «Боли», «Общего состояния здоровья» и шкалы «Жизнеспособности» по сравнению со здоровой популяцией ($p = 0,001$; $p = 0,026$; $p = 0,001$).

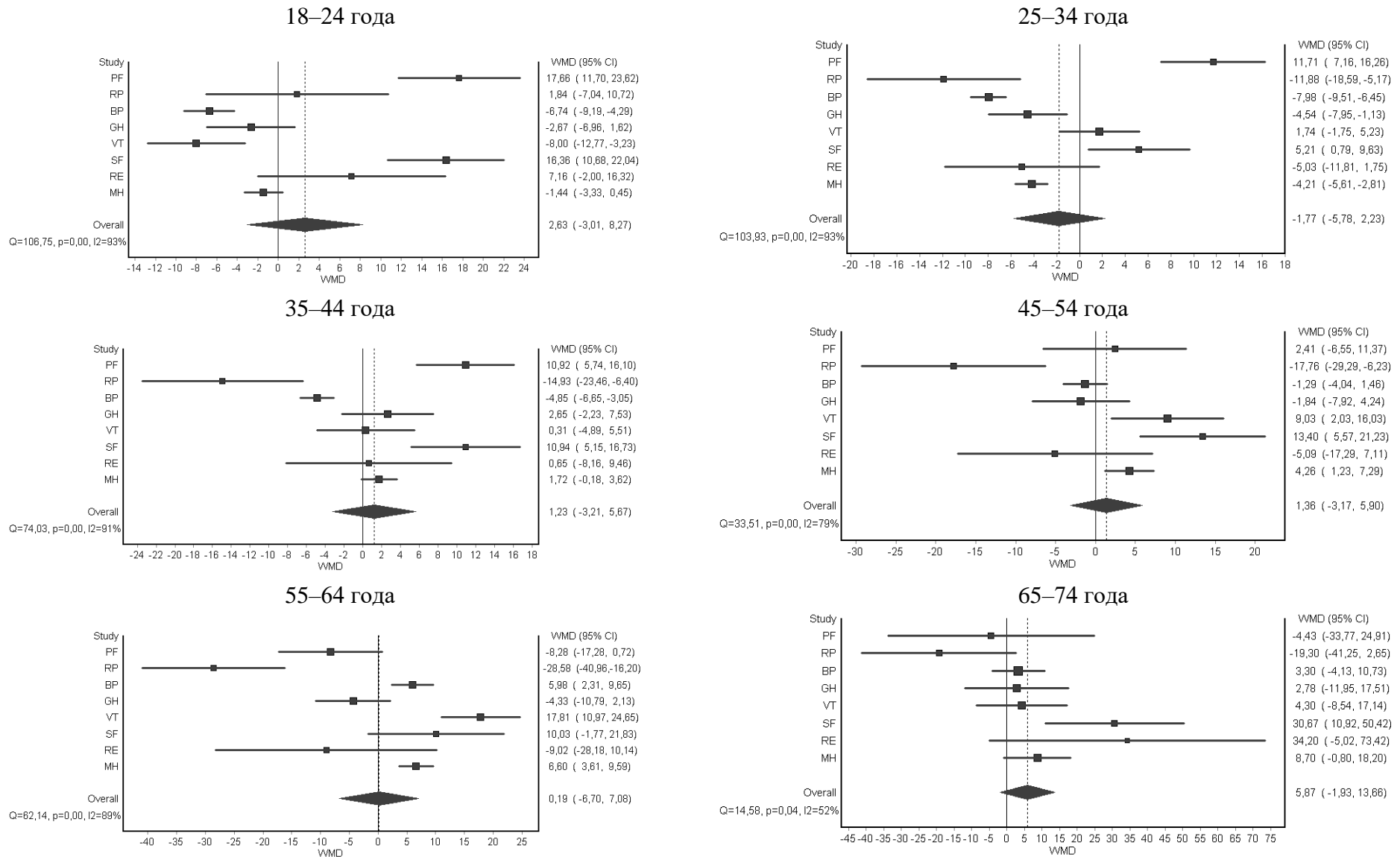


Рисунок 33 – Взвешенная разница шкал SF-36 больных СКВ Российской когорты и взрослой популяции мужчин и женщин в зависимости от возраста (методом форест плот с 95%-м доверительным интервалом)

У пациентов с СКВ следующей возрастной группы от 25–34 лет было выявлено снижение КЖСЗ по пяти из восьми шкал опросника SF 36: «Ролевому физическому функционированию», «Боли», «Общему состоянию здоровья», «Ролевому эмоциональному функционированию» и «Психологическому здоровью» ($p < 0,0001$) по сравнению с нормами здоровья в этой группе.

В возрастной группе пациентов с СКВ от 35–44 лет значимое снижение КЖСЗ отмечено только в двух шкалах: «Ролевого физического функционирования» и «Боли» ($p < 0,0001$). КЖСЗ по остальным шести шкалам опросника было сопоставимо.

В возрастной группе от 45–54 лет к значимому изменению КЖСЗ по шкалам «Ролевого физического функционирования» и «Боли» присоединяются изменения в «Общем состоянии здоровья» и «Ролевом эмоциональном функционировании» ($p < 0,0001$) по сравнению со здоровой популяцией соответствующей возрастной группы.

К возрасту 55–64 лет у пациентов с СКВ сохраняются значимые изменения в КЖСЗ по шкалам опросника «Ролевого физического функционирования», «Общего состояния здоровья» и «Ролевого эмоционального функционирования» ($P < 0,0001$) с присоединением изменений по шкале «Физического функционирования» по сравнению со здоровой популяцией ($p < 0,0001$).

И у лиц с СКВ старше 65–74 лет выраженные изменения КЖСЗ касались «Физического функционирования» и «Ролевого физического функционирования» ($p < 0,0001$) по сравнению со своими сверстниками из здоровой популяции.

5.2. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) на КЖСЗ пациентов с СКВ РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан

Скрининговое обследование для определения РТДС с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) проведено у 1060 пациентов с СКВ. Больше чем у половины пациентов (у 619 [58,3%]) выявлена высокая вероятность РТДС. Чаще всего (Рисунок 34) наблюдалась тревожная–депрессия (HADS-Д \geq

8 баллов и HADS-T \geq 8 баллов) – у 346 (32,6%) человек, вторым по частоте выявления было тревожное расстройство (HADS-T \geq 8 баллов) – у 230 (22%) человек, третьим – депрессивное расстройство (HADS-Д \geq 8 баллов) – у 43 (4%).



Рисунок 34 – Частота РТДС по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) в РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан

При анализе данных каждой страны в отдельности выявлены существенные различия в количестве пациентов с РТДС ($p < 0,0001$) между РФ, Республикой Казахстан и Киргизской Республикой. У пациентов Киргизской Республики эти состояния выявлялись у 73% пациентов, в то время как в двух других странах они встречались в 41% случаев. Тревожное расстройство и депрессивное расстройство встречалось во всех трех странах с одинаковой частотой в среднем 22% и 4% соответственно. Частота выявления тревожной депрессии была в 2,5 раза выше у пациентов Киргизской Республики, чем в двух других странах ($p < 0,0001$, Таблица 53).

Все 1060 пациентов с СКВ были условно разделены на две группы. В первую группу включено 619 пациентов с вероятным РТДС по шкале тревоги и депрессии

HADS, вторую группу составили 441 пациент без этих расстройств (Таблица 54). Между двумя группами был проведен сравнительный анализ на выявления факторов, ассоциированных с РТДС. Интересным фактом было то, что пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами были более старшего возраста в среднем после 35 лет, СКВ у них дебютировала позднее, чем у пациентов без описываемых расстройств, а именно после 30 лет ($p = 0,003$; $p = 0,0002$), при этом длительность самого заболевания у них была значительно короче ($p = 0,01$).

Таблица 53 – Частота РТДС у пациентов с СКВ по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) в РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан

Общий счет HADS, баллы	Российская Федерация ¹ , n = 384, n (%)	Киргизская Республика ² , n = 574, n (%)	P ¹⁻²	Республика Казахстан ³ , n = 102, n (%)	P ¹⁻³	В трех странах, n = 1060, n (%)
РТДС нет	228 (59%)	153 (27%)	< 0,0001	60 (59%)	–	441 (42%)
РТДС есть	156 (41%)	421 (73%)	< 0,0001	42 (41%)	–	619 (58%)
Тревожное расстройство HADS-T \geq 8 баллов	78 (20%)	130(23%)	–	22 (21%)	–	230 (22%)
Депрессивное расстройство HADS-D \geq 8 баллов	10 (3%)	28 (5%)	–	5 (5%)	–	43 (4%)
Тревожная депрессия (HADS-D \geq 8 баллов и HADS-T \geq 8 баллов)	68 (18%)	263 (46%)	< 0,0001	15 (15%)	–	346 (32%)

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат

Таблица 54 – Факторы, ассоциированные с РТДС

Показатели	Пациенты с РТДС, N = 619	Пациенты без РТДС, N = 441	P
Возраст больных (M \pm SD), годы:	36,04 \pm 12,11	29,94 \pm 11,49	0,003
Возраст дебюта СКВ (M \pm SD), годы	31,55 \pm 11,86	26,43 \pm 11,39	0,0002
Длительность СКВ (Me [Q25; Q75]), годы	3,1 [0,9;8]	4,7 [1,5; 10]	0,01
Индекс SLEDAI 2K (M \pm SD), балл	14,78 \pm 8,59	12,22 \pm 8,30	0,01
Доза ГК внутрь, мг	22,33 \pm 12,6	18,5 \pm 12,0	0,005
Доза в/в ГК на визите	2631,5 \pm 2158,1	1335,6 \pm 1103,3	0,001

Пациенты с РТДС имели достоверно более высокую активность заболевания по индексу SLEDAI 2K ($p = 0,01$) на момент проведения скринингового опроса и в связи с этим им назначались более высокие средние дозы пероральных ГК ($p = 0,05$)

и проводилась пульс терапия ГК в/в с использованием более высоких доз ($p = 0,005$; $p = 0,001$). Из Рисунка 35 видно, что практически у 70% пациентов с тревожной депрессией ($n = 346$ из 1060 опрошенных) определялась высокая и крайне высокая активность заболевания по индексу SLEDAI 2K, что подтверждает связь этих видов расстройств с активностью заболевания.



Рисунок 35 – Активность заболевания у пациентов с СКВ по индексу SLEDAI2K на момент выявления тревожной депрессии

Не было получено данных о влиянии пола, социального статуса, необратимых повреждений органов на развитие РТДС, так же, как и различных видов терапии. КЖСЗ, оцененное с использованием опросника LupusQoL, отличалось по всем восьми шкалам между двумя группами ($p \leq 0,0001$). Как представлено на Рисунке 35, у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами КЖСЗ было низким, больше всего страдали шкалы «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье», «Планирование» и «Усталость». По остальным шкалам КЖСЗ было также достаточно низким (Рисунок 36).

КЖСЗ у пациентов без тревожно-депрессивных расстройств значимо отличалось. Балльная оценка по каждой из восьми шкал опросника была в 1,5–1,7 раз выше, чем у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами.

5.3. Влияние усталости на КЖСЗ пациентов с СКВ РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан

Практически 80% обследованных пациентов предъявляли активные жалобы на повышенную усталость и быструю утомляемость на фоне заболевания. В этой связи одним из важных компонентов оценки пациента с СКВ стало выявление утомляемости/усталости во время его обычной повседневной деятельности по шкале FACIT-fatigue.

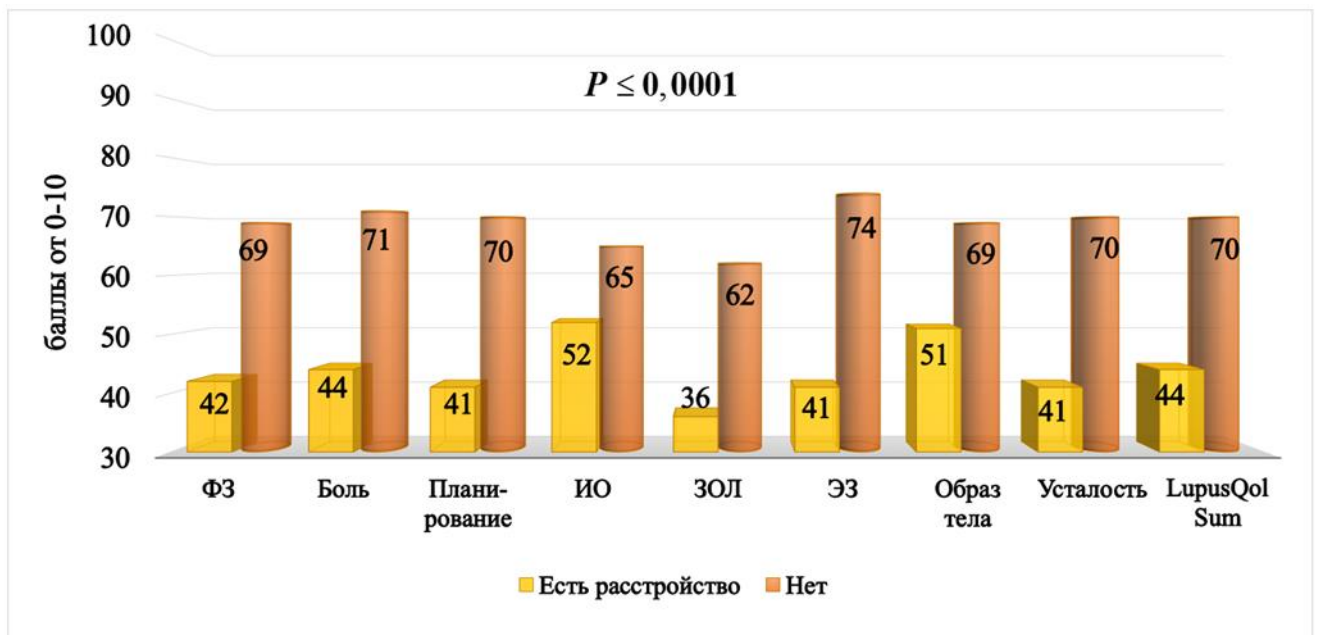


Рисунок 36 – Влияние РТДС на КЖСЗ пациентов с СКВ по данным опросника LupusQol

Общий счет шкалы FACIT-fatigue оценивался по 4 градациям: усталости нет (52–40 баллов), незначительная усталость (39–27 баллов), выраженная усталость (26–14 баллов) и крайне выраженная усталость (13–0 баллов).

Усталость выявлялась у 828 (79%) из 1061 пациентов с СКВ по данным опросника FACIT-fatigue. Хотя в РФ процент пациентов с выявленной усталостью (Таблица 55) был существенным 63%, этих пациентов было меньше, чем в республике Казахстан (94%) и Киргизской республике (86%) ($p < 0,0001$).

Достаточно интересным было выявление более значимого числа пациентов с выраженной (51%) и крайне выраженной (30%) усталостью среди когорты Республики Казахстан, даже по сравнению с Киргизской Республикой.

У пациентов РФ и Киргизской республики преобладала незначительная усталость в 38% и 39% случаев соответственно.

Таблица 55 – Распределение пациентов с СКВ по выраженности усталости по шкале FACIT-fatigue

Общий счет FACIT-fatigue, баллы	Российская Федерация ¹ , N = 386, n (%)	Киргизия ² , N = 573, n (%)	P ¹⁻²	Казахстан ³ , N = 102, n (%)	P ¹⁻³	В трех странах, N = 1061, n (%)
Усталости нет, 52–40	146 (37%)	81 (14%)	<0,0001	6 (6%)	<0,0001	233 (21%)
Незначительная усталость, 39–27	147 (38%)	222 (39%)	–	13 (13%)	<0,0001	382 (37%)
Выраженная усталость, 26–14	80 (21%)	172 (30%)	0,01	52 (51%)	<0,0001	304 (29%)
Крайне выраженная усталость, 13–0	13 (4%)	99 (17%)	<0,0001	31 (30%)	<0,0001	143 (13%)
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат						

Все обследованные пациенты были условно разделены на две группы с выраженной усталостью и без нее. В первую группу вошло 447 пациентов, во вторую – 615 (Таблица 56). Пациенты были полностью сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, ИП SLICC. Однако было выявлено, что у пациентов с выраженной усталостью был более высокий индекс SLEDAI2K, они получали более высокие дозы пероральных ГК, и им вводились более высокие дозы в/в ГК в связи с активностью СКВ.

Таблица 56 – Сравнительная характеристика пациентов с выраженной усталостью

Показатели	Пациенты с выраженной усталостью (FACIT-fatigue 26–0), n = 447	Пациенты без выраженной усталости (FACIT-fatigue 52–27), n = 615	P
Мужчины, n (%)	39 (9%)	42 (7%)	–
Женщины, n (%)	408 (91%)	573 (93%)	–
Возраст больных (M ± SD), годы	34,8±11,7	32,3±11,5	–
Длительность болезни (M ± SD), годы	9,4±5,2	8,6±7,6	–
Индекс SLEDAI2K (M ± SD), балл	16,4±9,3	11,5±8,4	< 0,0001
ИП (SLICC/ ACR) (M ± SD), балл	1,84±1,69	1,35±0,97	–
Доза ГК внутрь, мг	23,33±12,3	19,5±17,0	0,001
Доза в/в ГК на визите	2438,5±2259,1	1535,6±1307,3	0,001

Подтверждением того, что усталость связана с активностью заболевания явился тот факт, что у пациентов с выраженной усталостью был выявлен достоверно более высокий титр антител к двуспиральной ДНК по сравнению с пациентами без усталости (Рисунок 37).

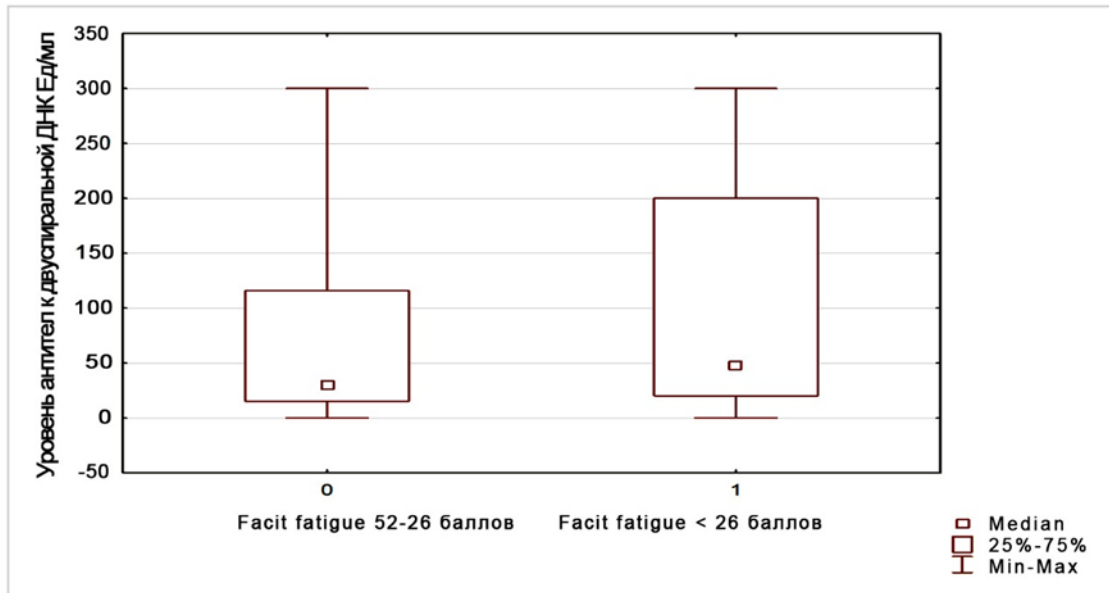


Рисунок 37 – Зависимость выраженности усталости от уровня антител к двуспиральной ДНК у пациентов с СКВ

Как представлено в Таблице 57, тревожное расстройство, депрессивное расстройство и тревожная депрессия с высокой степенью достоверности ассоциировались с развитием выраженной усталости ($p = 0,0001$).

Таблица 57 – Взаимосвязь усталости с РТДС

Показатели		Пациенты с выраженной усталостью (FACIT-fatigue 26–0), N = 447	Пациенты без выраженной усталости (FACIT-fatigue 52–27), N = 615	χ^2 ; P, ОШ [95%-й ДИ]
Тревожное расстройство HADS-T \geq 8 баллов	есть	158	72	85,2; 0,0001
	нет	289	543	4,12 [3,01–5,64]
Депрессивное расстройство HADS-D \geq 8 баллов	есть	30	13	14,08; 0,0001
	нет	417	602	3,33 [1,72–6,46]
Тревожная депрессия (HADS-D \geq 8 баллов и HADS-T \geq 8 баллов)	есть	226	120	113,6; 0,0001
	нет	221	495	4,22 [3,21–5,54]

Примечание – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат (χ^2), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

При сравнении шкал опросника LupusQoI у пациентов с СКВ было выявлено значимо худшее КЖСЗ у пациентов с выраженной усталостью. У таких пациентов значимо страдают шкалы «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование» и «Эмоциональное здоровье» (Рисунок 38).

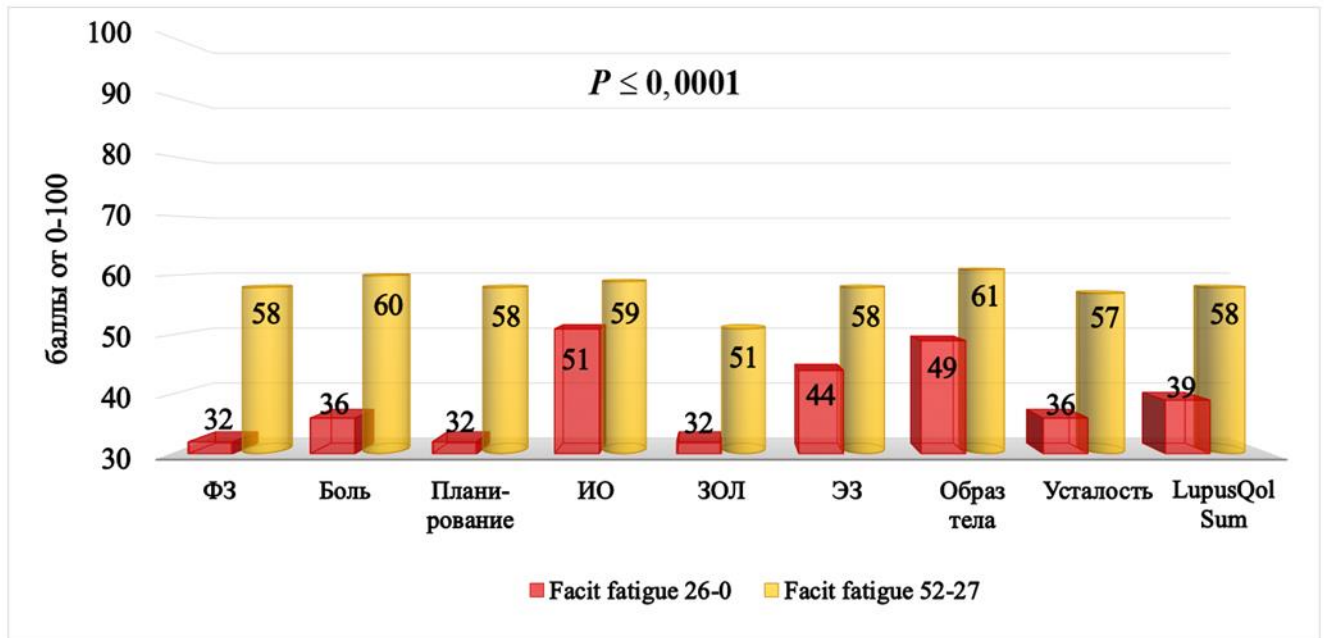


Рисунок 38 – Зависимость КЖСЗ по шкалам опросника Lupus QoI от выраженности усталости

Таким образом, исследование КЖСЗ является важнейшим компонентом оценки состояния пациента с СКВ, поскольку затрагивает многие сферы его жизни, влияющие на течение заболевания. Использование специфических опросников помогает более объективно оценить КЖСЗ у пациента с конкретным заболеванием.

Русскоязычная версия опросника LupusQoI является надежным, чувствительным и валидным инструментом для оценки КЖСЗ пациентов с СКВ и обладает хорошими психометрическими свойствами. КЖСЗ пациентов с СКВ значительно страдает во многих странах, в том числе: Италии, Франции, Мексике, Турции, РФ, Великобритании, Киргизской Республике и Республике Казахстан. У пациентов Киргизской Республики КЖСЗ было крайне низким по всем 8 шкалам по сравнению с пациентами других стран ($p < 0,0001$). Плохое КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) ассоциировалось с более старшим возрастом, большей длительностью верификации диагноза СКВ, с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI 2 K, с количеством необратимых

повреждений органов до по ИП SLICC, с хроническим течением заболевания по В. А. Насоновой. Практически половина пациентов с низким КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) не имели работу, 68% были инвалидами по заболеванию, 59% не имели высшего образования. Были выявлены достоверные различия по шкалам опросника LupusQoI между пациентами с различными клинико-иммунологическими вариантами (фенотипами) СКВ. При сравнении данных КЖСЗ 400 пациентов с СКВ российской когорты с общими популяционными нормами по опроснику SF-36v.1 достоверно более низкое КЖСЗ было выявлено всего по двум шкалам опросника: «Ролевого физического функционирования» и «Боли» ($p < 0,05$).

При оценке КЖСЗ в различных возрастных группах отмечена тенденция к улучшению КЖСЗ по шкалам «Жизнеспособности» и ухудшению КЖСЗ по шкалам «Физического функционирования» и «Ролевого физического функционирования», начиная с возрастной группы 45–54 лет ($p < 0,05$). Выявлены достоверные различия в КЖСЗ пациентов с СКВ различных возрастных групп со здоровыми сверстниками. Наиболее уязвимыми являются возрастные группы 25–34 года и 55–64 года со значимым изменением КЖСЗ по сравнению со сверстниками. Самой благоприятной возрастной группой по КЖСЗ оказались пациенты в возрасте от 35–44 лет.

Значительно ухудшают КЖСЗ у пациентов с СКВ РТДС и усталость, причем первые – эмоциональное, а вторые – физическое здоровье пациентов.

РТДС выявлялись чаще у 73% пациентов Киргизской Республики, в то время как в двух других странах они встречались в 41% случаев. Тревожное расстройство и депрессивное расстройство встречалось во всех трех странах с одинаковой частотой в среднем 22% и 4% соответственно. Частота выявления тревожной депрессии была в 2,5 раза выше у пациентов Киргизской Республики, чем в двух других странах ($p < 0,0001$).

Пациенты с РТДС имели достоверно более высокую активность заболевания по индексу SLEDAI2K ($p = 0,01$) на момент проведения скринингового опроса. У 70% пациентов с тревожной депрессией определялась высокая и крайне высокая активность заболевания по индексу SLEDAI2K.

Усталость выявлялась у 79% пациентов с СКВ по данным опросника FACIT-fatigue. Хотя в РФ процент пациентов с выявленной усталостью был существенным (63%), этих пациентов было меньше, чем в Республике Казахстан (94%) и Киргизской Республике (86%) ($P < 0,0001$). Выраженная усталость ассоциировалась с активностью СКВ по индексу SLEDAI2K, более высоким уровнем антител к двуспиральной ДНК и РТДС. Как РТДС, так и усталость значительно ухудшали КЖСЗ пациентов с СКВ.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ

6.1. Дизайн и методы исследования

СКВ представляет собой хроническое гетерогенное аутоиммунное заболевание с вовлечением в патологический процесс жизненно-важных органов и систем, характеризующееся непредсказуемым исходом, высоким уровнем летальности и низким КЖСЗ. Терапевтический прогресс этого заболевания в значительной степени затруднен неоднородностью клинических проявлений, расовыми/этническими различиями пациентов, вариантами течения и тяжести, а также ответом на терапию [191]. Одним из наиболее объективных методов изучения СКВ являются когортные исследования или регистры, существенное преимущество которых – независимость от конечного результата как исследователей, так и испытуемых, а также возможность получения данных о заболевании в реальной клинической практике. Проведение когортных исследований СКВ, безусловно, требует команды подготовленных специалистов, использования современных методов обследования пациентов и статистической обработки результатов [434].

Так, «когорта» определяется как «любая группа лиц, пережившая общее событие в выбранный период: страдающие общим заболеванием, объединенные одними методами лечения или другими признаками, которые оцениваются в ходе научного исследования» [352]. Другой достаточно часто употребляемый термин «регистр», согласно определению ВОЗ, представляет собой «файл документов, содержащих единую информацию об отдельных лицах, собранную систематическим и всесторонним образом для обслуживания заранее определенной цели» [94]. В зависимости от структуры и задач, когортные исследования по СКВ различают на: административные, перекрестные, продленные ретроспективные и проспективные, одноцентровые, одномоментные, многоцентровые (международные), с включением всех пациентов, с набором групп пациентов по определенному признаку (пол, раса, клинические проявления, терапия и т. д.). Исторически первые когорты в медицине представляли собой перекрестные исследования, в последние годы в связи

с появлением электронных баз данных появилась возможность проведения длительных многоцентровых исследований [110, 114]. Основным отличием когортных исследований от РКИ является отсутствие рандомизации. Статус когортных исследований определяется случайным набором факторов, например, генетические факторы, наличие антител), влияние внешней среды, клинические проявления, терапия. Кроме того, условия проведения РКИ нередко приводят к завершению исследования из-за этических и логистических проблем или отказов пациентов. В связи с этим когортные исследования представляют собой почти идеальную модель для изучения клинических проявлений и особенностей течения СКВ в разнородных группах больных в реальной клинической практике [271].

Наше когортное исследование соответствует дизайну одномоментного многоцентрового международного исследования, целью которого было изучение гетерогенности СКВ на основе клиничко-лабораторных проявлений, течения и исходов пациентов различной этнической принадлежности с выделением фенотипов заболевания. В настоящее время существует несколько аналогичных международных когорт, основной задачей которых является изучение СКВ в различных этнических группах; дизайн и количество пациентов с СКВ, включенных в эти исследования, сопоставимы с нашим [120, 226, 337]. Проведение исследований в международном многоцентровом дизайне требует привлечения к работе высококвалифицированных специалистов, имеющих опыт ведения пациентов с СКВ. В нашей работе приняли участие сотрудники ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова Республики Казахстан и Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова Киргизской Республики, обладающие многолетним опытом диагностики, лечения и мониторинга больных с СКВ. С целью получения достоверных данных с последующей статистической обработкой во всех центрах применялись стандартизованные методы диагностики, обследования и мониторинга пациентов с СКВ, включенных в исследование. Так, диагностика, лабораторное и инструментальное обследования пациентов проводились согласно рекомендациям Treat-to-Target и EULAR [48, 75, 98, 184, 431].

Так же, как в РФ, так и в республике Казахстан и Киргизской республике впервые была одновременно использована электронная база данных SILVER VLIPS, позволяющая в режиме on-line вводить параметры каждого включенного пациента, обрабатывать и анализировать полученные результаты. Использование этой базы данных в значительной степени позволило избежать ошибок и максимально объективизировать полученные результаты [156, 215].

Оценка КЖСЗ проводилась с использованием наиболее оптимального специфического опросника LupusQoI [346], русскоязычная версия которого была валидирована нами.

6.2. Сравнительная характеристика российской и азиатских когорт пациентов с СКВ

Гетерогенность СКВ представляет собой серьезную проблему для ревматологов как в диагностике, так и в лечении. Генетические особенности пациентов и факторы окружающей среды способствуют предрасположенности, а также формированию клинического фенотипа, включающего активность заболевания, течение, риск повреждения органов, осложнения терапии и коморбидность. Существенное влияние на распространенность, заболеваемость, и, в конечном итоге, на летальность при СКВ имеют также социально-демографические, культурные и религиозные особенности пациентов. Так, например, в целом ряде исследований сообщается о более высокой распространенности СКВ у азиатов по сравнению с европейцами [140, 208, 316]. В более ранних исследованиях в США сообщается о превосходящем уровне летальности у азиатов, страдающих СКВ, по сравнению с белыми [229]. Социально-экономические особенности и принадлежность пациентов с СКВ к различным расам вносят существенные коррективы в клинические проявления и течение СКВ [82, 402].

При анализе полученных нами данных оказалось, что возраст дебюта СКВ в РФ оказался существенно моложе, чем в азиатских когортах. Напротив, в исследовании S. Jonson и соавт. (2006) [217] установлен более молодой возраст дебюта

СКВ у именно азиатских пациентов с СКВ. Интересно, что дебют СКВ в более молодом возрасте по некоторым данным сопровождается более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, однако, напротив, в нашем исследовании более высокая активность СКВ была выявлена именно в азиатских когортах. Мы можем сделать предположение, что это скорее не позднее начало СКВ у пациентов Киргизской Республики, а поздняя диагностика СКВ, связанная со значительным дефицитом врачей-педиатров в Киргизской Республике. Так, по некоторым данным официальной статистики Киргизской Республики, на 10 000 населения приходится 20 врачей всех специальностей, в то время как в РФ на 10 000 населения приходится 60 врачей и из них 20 педиатров [46, 53].

Сравнивая характер течения и тяжесть СКВ у исследуемых нами пациентов, мы обращаем особое внимание на частоту поражения почек и ЦНС. В зарубежных исследованиях показано, что по сравнению с европейцами у чернокожих и азиатов волчаночный нефрит развивается чаще, так ВН был выявлен у 64–69,3% пациентов в Юго-Восточной Азии, по сравнению с 27,9% у европейцев, а наибольшая частота ВН выявлена у афроамериканцев [166, 189, 314]. В нашем исследовании достоверного различия по частоте развития ВН в когортах РФ, Киргизской Республике и Республике Казахстан получено не было. Возможно, что это обусловлено тем, что пациенты РФ имели достоверно большую продолжительность СКВ ($p < 0,0001$) по сравнению с Киргизской Республикой и ($p < 0,01$) с Республикой Казахстан, с увеличением частоты ВН в течение болезни. Частота поражения ЦНС или нейролюпуса в азиатских когортах Киргизской Республики и Республики Казахстан была достоверно выше, чем в когорте РФ ($P < 0,0001$). При чем большее вовлечение жизненно важных органов было у киргизских пациентов – поражение ЦНС – у 33%, васкулит – у 27%, ВН – в 41%, высокая лихорадка 46%. Поражение кожи и слизистых оболочек, серозиты наблюдалось также достаточно часто (в 66% и 49% случаев соответственно). Полученные нами данные о более тяжелом течении СКВ у азиатов находят свое подтверждение в зарубежных исследованиях [366, 412, 416, 461, 467]. В этой связи необходимо отметить, что по сравнению с пациентами Российской когорты, у пациентов Киргизии и Казахстана было выявлено достоверно

большее число больных с гематологическими нарушениями, в частности с тромбоцитопенией (приблизительно в 5 раз больше). Хорошо известно, что тромбоцитопения относится к состояниям, значительно ухудшающим жизненный прогноз пациентов с СКВ, и нередко ассоциируется с ТМА, развитие которой заканчивается летальным исходом в 90% случаев. Полученные нами данные о высокой частоте тромбоцитопении у азиатских пациентов с СКВ подтверждаются исследованиями других авторов [259, 280, 464].

Интересные и в определенной степени противоречивые результаты получены нами при сравнении частоты и степени НПО в исследуемых когортах. Так, у киргизских пациентов НПО выявлены только у 19% пациентов, в то время как в Республике Казахстан они наблюдались практически у всех (в 90% случаев), а у русских пациентов НПО встречались в 3 раза чаще чем в Киргизской Республике (в 56% случаев), но практически в 1,5 раза реже, чем в республике Казахстан. Примененный в нашей работе ИП SLICC позволяет выявить кумулятивный необратимый ущерб, вызванный заболеванием и/или терапией, и обычно используется для отражения тяжести и прогноза СКВ [310]. В литературе имеются достаточно убедительные доказательства взаимосвязи частоты и тяжести НПО с активностью СКВ, длительностью болезни, возрастом и применением ГК [182, 421, 465].

Что касается сравнительной частоты и тяжести НПО у азиатских пациентов с СКВ, то имеющиеся данные весьма противоречивы. Например, по сравнению с афроамериканцами и жителями Карибских островов, у которых выявлялись наивысшие показатели ИП SLICC, частота повреждений была сопоставима с белыми, в то же время оценка, проведенная через 10 лет, продемонстрировала значительно большую частоту повреждений легких и почек у азиатов [397]. В другом одноцентровом канадском исследовании тяжесть и частота почечных повреждений была сопоставима у азиатов и афроамериканцев, значительно превышая частоту НПО у белых. Было установлено ассоциации раннего дебюта СКВ, быстрого вовлечения в процесс внутренних органов и более агрессивной терапии с накоплением НПО у азиатов, страдающих СКВ [217]. С другой стороны, делаются предпо-

ложения, что при сопоставимой частоте поражения почек у белых и азиатов тяжесть повреждения почек у азиатов значительно выше, и это связано с недостаточной комплаентностью азиатов. А низкий уровень образования, дохода и отсутствие медицинской страховки могут служить дополнительными предикторами развития НПО у азиатов, страдающих СКВ [246, 298, 327, 358, 379, 401]. В нашем исследовании также прослеживается четкая взаимосвязь более агрессивного течения СКВ у пациентов Киргизской Республики по сравнению с пациентами РФ и Республики Казахстан, с быстрым развитием тяжелых НПО, в частности поражения почек и ЦНС. Кроме того, необходимо учитывать социально-экономические аспекты: более низкое качество оказания медицинской помощи, особенно поликлинической, и более низкий уровень дохода граждан Киргизской Республики по сравнению с РФ и Республикой Казахстан. Лучшие социально-экономические условия РФ и Республики Казахстан подтверждаются и полученными нами данными. Пациенты, проживающие на территории РФ, в 47% случаях имели постоянную работу, у 52% – были установленные группы инвалидности от III до I в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия НПО, у 46% пациентов в лечении применялись ГИБП (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения). В двух других странах работающими были только четверть пациентов: 24% – в Киргизской Республике и 34% – в Республике Казахстан. 70% пациентов Киргизской Республики и 68% пациентов Республики Казахстан не имели инвалидности, возможность получения ГИБП путем самостоятельного приобретения препаратов была в 2% и 9% случаях соответственно. В Российской и Казахской когортах преобладали пациенты с высшим образованием (54% и 57% человек соответственно), в Киргизской – со средним образованием (67%).

Принадлежность пациента к тому или иному этносу требует необходимых знаний врача о своеобразии клинической картины, течения и исходов заболевания. Учитывая многонациональный состав граждан РФ, это является весьма актуальной проблемой для отечественной медицины. Так, по данным переписи населения 2010 г. в России проживает около 10 млн этнических азиатов, а в настоящее время

за счет трудовых мигрантов эта цифра приближается к 15–17 млн. Безусловно, разнообразие течения, активности и исходов любого заболевания, в т. ч. и СКВ, в различных этнических группах во многом зависит от генетических особенностей этноса. Патогенез СКВ во многом обусловлен образованием иммунных комплексов, фагоцитоз и клиренс которых зависит от генов, кодирующих *Fcy*-рецепторы. В этой связи представляет интерес изучение генетического полиморфизма различных подтипов *Fcy*-рецепторов, а именно *Fcy* RIIA, *Fcy* RIIВ, *Fcy* RIIIA и *Fcy*RIIВ. Аллель F158 гена *Fcy* RIIIA кодирует рецептор IgG *Fcyg*RIIA, который обладает более низкой аффинностью к IgG1 и IgG3. В нескольких крупных метаанализах представлены данные о четкой взаимосвязи аллели F158 с волчаночным нефритом у азиатских пациентов с СКВ в отличие от европейцев [228, 261, 450]. Для более полной и объективной оценки полученных нами результатов, выявивших различия между азиатскими пациентами с СКВ и русскими, необходимо учитывать, что различия по клиническим проявлениям, частоте и тяжести заболевания могут быть объяснены генетической предрасположенностью, основанной на полиморфизме генов, контролирующей аллель *Fcg*RIIA-F158, преимущественно сегрегированной у азиатских пациентов [257, 262].

6.3. Клинико-иммунологические варианты (фенотипы) СКВ

Аутоиммунные ревматические заболевания (АРЗ) характеризуются потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и, в целом, представляют собой гетерогенную группу заболеваний, поражающих определенные органы-мишени или нескольких систем. Достаточно высокая распространенность АРЗ, хроническое течение, низкое качество жизни и неблагоприятный исход, высокие экономические затраты определяют значительную нагрузку на здравоохранение всех стран. СКВ как одно из наиболее ярких и тяжелых АРЗ представляет собой особую проблему и вызывает большой интерес ревматологов, иммунопатологов и интернистов [183].

Одной из целей нашей работы являлось описание клинической гетерогенности СКВ, с выделением клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания. В данном случае клинико-иммунологический вариант (фенотип) определен нами как совокупность характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, ответа на ту или иную терапию и прогноза. Antonis Fanouriakis в своей статье «Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus», опубликованной в *Ann. Rheum. Dis.* в январе 2021 г. [162], описывает клиническую гетерогенность СКВ как особенности доминирования в клинической картине поражения почек, нервной системы, изолированное течение СКВ с поражением только кожи и суставов, сочетание СКВ с синдромом Шегрена и АФС, а также дебют СКВ в детском возрасте. Подчеркивая, что каждый из перечисленных вариантов СКВ имеет существенные отличия по течению, клиническим проявлениям, терапии и прогнозу [161, 162].

6.4. Клинико-иммунологический вариант СКВ с АФС

Рассматривая клинико-иммунологические фенотипы СКВ, большого внимания заслуживает сочетание СКВ с АФС, распространенность которого колеблется в широких пределах, от 6,5% до 51% [39, 172]. По сравнению с СКВ сочетание СКВ с АФС характеризуется более высоким риском сердечно-сосудистых поражений (тромбозы, инсульты, инфаркты), развитием легочной гипертензии, нейропсихическими расстройствами, ливедо-васкулитом. Чаше, чем при СКВ, выявляются тромбоцитопения, специфические антитела к КЛ, волчаночный антикоагулянт [157, 420, 469].

В нашей работе представлены определенные клинико-лабораторные особенности СКВ в сочетании с АФС, которые заключаются в более высокой частоте выявления у мужчин, в высокой вероятности развития тромбозов различных локализаций уже в дебюте ($p \leq 0,0001$), в склонности к развитию тромбофилий, в достоверно более частом развитии дискоидного поражения кожи, ливедо васкулита, и

эндокардита. Лабораторные признаки данного фенотипа СКВ по нашим данным с высокой достоверностью заключались в повышенной частоте тромбоцитопении и анемии, обнаружения волчаночного антикоагулянта, ложноположительной реакции Вассермана, аКЛ и антител к b2 гликопротеину. По сравнению с СКВ при данном фенотипе болезни достоверно реже выявлялись антитела к dsДНК, Ro/SSA и La/SSB антитела. Специфические особенности данного фенотипа также заключались в более низкой активности, в более высоком индексе повреждения SLICC, с преимущественно хроническим вариантом течения по сравнению с СКВ без АФС. Достоверными были также значимые различия в терапии – 100%-е назначение антикоагулянтов и низких доз ГК пациентам с фенотипом СКВ + АФС. Полученные нами данные в целом подтверждают наличие определенного клинико-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ – сочетание СКВ с АФС. Подтверждением нашей концепции могут служить результаты исследований других авторов, в частности Т. М. Решетняк, которая на основании собственных исследований обосновывает выделение субтипа СКВ с АФС [43]. Обособленность клинического фенотипа СКВ с АФС от первичного АФС и СКВ может быть подтверждена и некоторыми генетическими особенностями, свойственными этому фенотипу СКВ [62, 63, 94]. Так, в работе М. Freitas и соавт. [175] сообщается о тенденции к ассоциации с аллелями, связанными с DR53-ass, которая наблюдалась у пациентов с первичным АФС по сравнению с СКВ с АФС. В другом исследовании приводятся данные о том, что для первичного АФС генетическим маркером является HLA-DR7, а для вторичного АФС генетическими маркерами являются HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3 [227].

6.5. Обоснование гипотезы формирования клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ. Результаты кластерного и многофакторного анализов данных

Кластерный и многофакторный анализы клинических, лабораторных данных и терапии были применены у 400 больных СКВ когорты РФ. Для проведения кластерного анализа с построением дендограммы с вычислением Евклидова расстоя-

ния по методу Варда были отобраны 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров. Результатом математической обработки явилась последовательность объединения кластеров в виде древовидной диаграммы, визуальный анализ которой свидетельствует о выделении пяти кластеров. Первый кластер включает пациентов с СКВ в сочетании с АФС. Второй кластер объединил пациентов с дебютом СКВ до 18 лет. Третий кластер сгруппировал пациентов СКВ в сочетании с синдромом Шегрена. В четвертый кластер вошли пациенты СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями. Пятый кластер объединил пациентов с волчаночным нефритом. Многофакторный анализ проведен по методу выделения главных компонент. С целью группировки признаков в независимые факторы проведено математическое ортогональное вращение факторов по методу варимакс (с нормированием факторных нагрузок). В анализ включены те же данные 400 пациентов с СКВ Российской когорты, включающие 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров. В результате проведения факторного анализа было выявлено распределение признаков внутри каждого фактора (в данном случае клинико-иммунологическим варианта (фенотипа), а также степень корреляции признаков с выделенным фактором. Было выявлено 9 основных факторов, каждый из которых соответствовал определенному фенотипу СКВ.

Таким образом, использование современных методов математической обработки данных 400 больных СКВ позволяют выделить 5 основных клинико-иммунологических групп СКВ: 1) волчаночный нефрит; 2) СКВ с АФС; 3) СКВ с синдромом Шегрена; 4) СКВ с дебютом до 18 лет; 5) СКВ без поражения почек. Кластерный анализ как визуальный математический инструмент используется для обработки данных пациентов с СКВ как с целью выделения субтипов болезни, так для поиска предикторов вариантов течения и исхода [70, 102, 296,377, 393].

Поскольку гетерогенность СКВ волновала умы многих исследователей, то первые работы по кластеризации признаков СКВ были проведены еще в 80-х годах прошлого века.

Vokemeyer В и соавт. в 1985 гг. наблюдали 109 пациентов с СКВ. Путем кластерного анализа пациенты были разделены на две группы [102]. В первую группу вошли пациенты с высокой активностью, артериальной гипертензией, тяжелой анемией, язвенным стоматитом, протеинурией и высоким креатинином. Вторая группа характеризовалась более мягким течением СКВ, без летальных исходов, без поражения почек, с преобладанием развития синдрома Рейно. Это было практически первое исследование по подтверждению существования особого фенотипов СКВ с развитием волчаночного нефрита и с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ.

Полученные нами данные кластерного анализа 400 больных СКВ находят свое отражение в нескольких последних работах современных исследователей. Так, Artim-Esen В. и соавт. провели кластерный анализ данных 852 пациентов с СКВ, в основу которого было положены различия в уровне 7 видов антител: антител к дсДНК, антител к Sm антигену, антител к RNP, АКЛ IgG и IgM, ВА, антител к SS-A/Ro, SS-B/La [73]. Проведенный анализ выделил 5 кластеров. Кластер Sm/RNP ассоциировался с развитием легочной гипертензии и синдрома Рейно, Кластер анти-дсДНК сочетался с волчаночным нефритом, АКЛ/ВА кластер включил поражения нервной системы, АФС, наличие анемии и тромбоцитопении и сочетался с высоким ИП SLICC.

В нашем исследовании были получены схожие данные. Достаточно четко выделился кластер СКВ в сочетании с АФС. В него сгруппировались основные объединяющие этот кластер клиническо-иммунологические признаки, свойственные АФС: наследственные тромбофилии и тромбоз аКЛ и антитела к В2ГП1, а также основная группа препаратов, используемая для его лечения – антикоагулянты. Многофакторный анализ к этим признакам добавил еще ВА и ложноположительную реакцию Вассермана. И точно так же, как в описанном исследовании, кластер наших пациентов с СКВ с волчаночным нефритом включил в себя высокий уровень антител к дсДНК.

Coit Р. и соавт. в 2022 г. провели кластерный анализ АСР критериальных признаков 724 пациентов с СКВ когорты Западной Пенсильвании [129]. В результате было выделено три кластера. Первый кластер соответствовал СКВ с волчаночным

нефритом и гематологическими нарушениями. В этом кластере преобладали пациенты мужского пола и афроамериканцы. Второй и третий кластеры – СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ (эритема лица, фотодерматит и язвенный стоматит). Полученные Coit P. и соавт. данные подтверждают результаты нашего исследования, в котором четко обозначился кластер СКВ с поражением почек и кластер с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ.

Аналогичные данные получены Font J. и соавт. в 2004 г. при кластеризации клинических и иммунологических признаков СКВ у 600 пациентов с СКВ [168]. В этом исследовании специфическое поражение кожи при СКВ было связано с антителами к Sm антигену; поражение почек с гемолитической анемией и антителами к дсДНК; поражение ЦНС – с тромбоцитопенией и АКЛ; тромбозы – с АКЛ и ВА. В своей работе в 2009 г. To S. и соавт., используя кластерный анализ 1082 пациентов с СКВ, выявили 3 кластера (фенотипа) болезни. В частности, в первый кластер вошли пациенты с относительно доброкачественным течением СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов, слизистых оболочек, во второй – пациенты с преимущественным поражением почек, легких, тромбоцитопенией и неблагоприятным прогнозом, в третий – пациенты с гетерогенными клиническими проявлениями [415].

Martin-Gutierrez L. и соавт. в 2021 г. при проведении кластерного анализа 45 пациентов с болезнью Шегрена, 25 пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена выявили 2 фенотипа, характеризующиеся различными субпопуляциями CD4+T cell и CD8+ T клеток [275]. Также у пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена чаще выявлялись РФ, SS-A/Ro, SS-B/La антитела.

Нам в своей работе также удалось выделить отдельный кластер СКВ в сочетании с синдромом Шегрена, характеризующийся присутствием наравне с признаками СКВ – сухого кератоконъюнктивита, хронического паренхиматозного сиалоденита, а также специфических иммунологических маркеров в виде РФ, антител к Ro/SSA и Ro/SSB, антител к Sm антигену. Возможно дальнейшие исследования подтвердят и различия в патогенетической основе в виде различий в Т клеточном звене иммунитета в этих двух фенотипах заболевания. В доступных работах мы не нашли данные о выделении отдельного кластера пациентов с СКВ с дебютом до 18

лет. Однако опубликовано достаточно большое количество исследований, посвященных особенностям течения СКВ в возрасте до 18 лет.

6.6. СКВ с преимущественным поражением почек

Среди выделенных нами клинико-иммунологических групп СКВ с поражением почек занимает особое место. Волчаночный нефрит при СКВ является, пожалуй, самым частым из наиболее тяжелых проявлений болезни. Его развитие у больных СКВ практически всегда сопровождается не только повышением активности, но и требует значительного изменения терапии, мониторинга, прогноза, достижения новых показателей эффективности лечения – «почечный ответ», «почечная ремиссия», необходимости проведения биопсии почки с гистологическим и иммуноморфологическим исследованием почечной ткани. Нет сомнений, что ВН, имея существенные отличия от других проявлений СКВ, заслуживает выделения в качестве особого клинико-иммуно-морфологического варианта болезни.

В наше исследование вошли 192 пациента с ВН или 48% из 400 пациентов с СКВ российской когорты. Диагноз ВН был установлен на основании критериев ACR 2004 г. (был у пациентов в анамнезе или наблюдался на момент текущей госпитализации [150]). Частота выявления ВН в нашем исследовании оказалась достаточно высокой и превышала в 1,5–2 раза данные некоторых зарубежных исследователей, но практически соответствовала данным В. А. Насоновой (1972 г.) и М. М. Ивановой (1984 г.) [12, 35, 165]. Появление симптомов ВН в течении полугода от дебюта заболевания, так называемый ранний нефрит, был отмечен у подавляющего большинства пациентов – 149 (78%) человек, причем у 74 (39%) из них первыми признаками СКВ было поражение почек в виде протеинурии и/или изменения мочевого осадка, отечного синдрома, повышения АД. Развитие ВН на сроках от 2 до 7 лет после дебюта СКВ выявлено у 43 (22%) пациентов. Характерным отличием группы пациентов с ВН от СКВ без поражения почек было наличие достоверно более высокой активности СКВ ($P = 0,01$) по индексу SLEDAI2K, что соответствует данным литературы. В нашем исследовании наиболее часто выявляемым триггером развития СКВ в группе ВН была инсоляция. В свою очередь, СКВ без

поражения почек чаще дебютировала на фоне беременности или после родов. Первыми признаками болезни у 39% пациентов с ВН в нашем исследовании были протеинурии и/или изменения мочевого осадка, отеки, повышение АД, достоверно реже по сравнению с СКВ без ВН встречались полиартрит, поражение кожи и синдром Рейно. С другой стороны, с ВН на протяжении всего периода болезни с высокой степенью достоверности ассоциировались поражение сердца в виде эндо-миокардита, полисерозит и гематологические нарушения в виде анемии, лейкопении, лимфопении и тромбоцитопении. Еще одним важным отличием ВН от СКВ без поражения почек была гипокомplementемия, выявленная в 81% случаев. Высокая частота гипокомplementемии при ВН характеризует не только высокую степень активности, присущую этому фенотипу СКВ, но и подчеркивает важное участие активации компонента в патогенезе поражения почек [99]. Высокая частота выявления полисерозита, поражения сердца, тромбоцитопении и гипокомplementемии в нашем исследовании согласуется с данными В. А. Насоновой (1972 г.), М. М. Ивановой (1984 г.) и И. Е. Тареевой (1976 г.).

Еще одним характерным отличием пациентов с ВН было преобладание острого начала СКВ более чем в 50% случаев с последующим переходом в рецидивирующе-реммитирующий вариант у 77% пациентов. Высокая частота острого начала и рецидивирующее течение, выявленные в нашей работе, находят свое подтверждение в литературных источниках [35, 249].

Морфологическое исследование биоптатов почечной ткани проведено нами у 82 пациентов из 192 (43% случаев). Наиболее частыми вариантами были наиболее прогностически неблагоприятные морфологические типы ВН: диффузно-пролиферативный ВН IV класса и очаговый пролиферативный ВН III класса по классификации Международного общества нефрологов и общества почечных патологов (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/RPS), в 43 и 19% случаев соответственно. V и VI классы ВН встречались достаточно редко (в 7% случаев). Такое распределение по частоте выявления классов ВН соответствует данным литературы [178, 214, 462]. Для описание клинических вариантов ВН ис-

пользовалась классификация, предложенная И. Е. Тареевой в 1976 г. Быстро прогрессирующий ВН наблюдался у 7 (4%) пациенток с ВН, в возрасте от 20 до 32 лет, у 5 из 7 пациенток развитие ВН наблюдалось в дебюте СКВ, у 3 – в возрасте до 18 лет. По нашему мнению, наличие такого варианта ВН действительно встречается редко и преимущественно у пациентов молодого возраста. Данный вариант ВН проявлялся нарастающей почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, выраженной эритроцитурией и тяжелой артериальной гипертензией, несмотря на проводимую иммуносупрессивную и гипотензивную терапию. В исследуемой нами группе больных наиболее распространенным вариантом течения ВН был медленно-прогрессирующий – у 60% человек.

Также были выявлены существенные различия в терапии, применяемой в реальной клинической практике у пациентов с ВН по сравнению с пациентами с преимущественно внепочечными проявлениями. Так, пациенты с ВН получали более высокие дозы ГК ($37,17 \pm 19,17$ мг/день), в том числе более высокие кумулятивные в/в дозы ГК и ЦФ ($p \leq 0,0001$). У пациентов с ВН чаще использовался ЦФ и ММФ, в то время как больным с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ чаще назначались АЗА, МТ и гидроксихлорохин. Таким образом, выделение клинико-иммуно-морфологического варианта СКВ, с доминированием поражения почек, основано на результатах кластерного и многофакторного анализов, а также наличия достоверных клинических и лабораторных особенностей.

6.7. Клинико-иммунологический вариант сочетания СКВ с синдромом Шегрена

Фенотип СКВ с синдромом Шегрена был выявлен у 44 из 400 пациентов с СКВ (11% случаев), что соответствует данным ранее проведенных исследований, в которых частота выявления СШ при СКВ составляет от 8 до 19% [449]. При сравнении группы пациентов с СКВ + СШ с группой пациентов СКВ без СШ оказалось, что группы были полностью сопоставимы по полу, возрасту, активности СКВ, наличию повреждений. Длительность СКВ была достоверно больше в группе с синдромом Шегрена ($p = 0,01$). Достоверно значимые различия между группами были

выявлены при анализе дебюта заболевания. Так, у пациентов СКВ с СШ достоверно чаще встречался полиартрит (44%), синдром Рейно (22%) и подострая кожная волчанка (18%). Напротив, значительно реже наблюдалось развитие поражения почек – в 8% по сравнению с СКВ без СШ (22%), и полностью отсутствовали такие клинические проявления как поражение кожи и тромбозы. По данным обследования на момент госпитализации и анамнеза среди клинических проявлений у пациентов с СКВ в сочетании с СШ чаще выявлялась подострая кожная красная волчанка – у 18%, синдром Рейно – у 40%, поражение периферической нервной системы (сенсорная полинейропатия и дистальная сенсорно-моторная полинейропатия) – у 20%, в то время как при СКВ без СШ встречаемость этих клинических проявлений была значительно меньше – в 1%, 14% и 3% соответственно ($P < 0,0001$). Отметим также, что у пациентов с СШ значительно чаще наблюдалось поражение легких по типу интерстициального пневмонита – в 13% случаев по сравнению с 5% при СКВ без СШ ($P = 0,03$), а также поражение глаз и слюнных желез. Аналогичные клинические особенности СКВ с СШ описаны в ряде зарубежных и отечественных исследованиях [44, 52, 242, 449].

В нашем исследовании были выявлены характерные для СКВ с СШ изменения лабораторных показателей. Среди гематологических нарушений у пациентов с СКВ с СШ чаще наблюдалась лейкопения – в 70% случаев против 40% у пациентов 2-й группы ($p < 0,0001$). Патогномичным для пациентов с СШ была высокая частота выявления антител к Ro/SSA и к La/SSB и РФ ($p < 0,0001$). По сравнению с СКВ без СШ достоверно реже наблюдалось выявление антител к ДНК и Sm антигену. У пациентов с СШ острый вариант течения СКВ встречался практически в 2 раза реже, чем при СКВ без СШ, и, напротив, преобладало хроническое течение СКВ по В. А. Насоновой – 72% и 49% соответственно. Более доброкачественный характер течения СВК с СШ и спектр выявленных лабораторных показателей в нашем исследовании практически полностью соответствует данным зарубежных источников [277, 311, 369].

Таким образом, в результате проведенного нами исследования были выявлены и подтверждены литературными данными следующие фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с синдромом Шегрена: преимущественно хроническое течение заболевания, более длительное течение СКВ, более частое развитие в дебюте заболевания полиартрита и синдрома Рейно, поражение кожи по типу подострой кожной красной волчанки, высокая частота поражения периферической нервной системы, интерстициального пневмонита, редкое развитие нефрита, тромбозов, высокая частота выявления хронического паренхиматозного паротита и сухого кератоконъюнктивита, лейкопения, ревматоидный фактор, антитела к Ro/SSA и к La/SSB

6.8. Клинико-иммунологические особенности СКВ с дебютом до 18 лет

Из 400 пациентов с СКВ Российской когорты у 100 пациентов заболевание было диагностировано в возрасте до 18 лет. При сравнении с 300 пациентами с развитием СКВ в более старшем возрасте были выявлены существенные различия. Провоцирующими факторами развития СКВ в детском возрасте достоверно чаще были инсоляция, инфекции, стресс и вакцинация. Установлено, что длительность заболевания у пациентов с дебютом в возрасте до 18 лет была достоверно больше. Характерной особенностью дебюта СКВ до 18 лет были: волчаночный нефрит – у 26%, гематологические нарушения – у 14%, поражения ЦНС с развитием острого психоза, судорожного синдрома, острого нарушения сознания и мигренеподобной головной боли – у 6%, что было достоверно чаще, чем в старшей группе, где частота этих проявлений составила 13% и 5%, и не было ни одного случая дебюта с поражения ЦНС ($p = 0,002$; $p \leq 0,0001$; $p \leq 0,0001$). У пациентов с дебютом до 18 лет среди первых клинических проявлений заболевания не было случаев развития синдрома Рейно и тромбозов. Анализируя клинические проявления СКВ за весь период болезни, было установлено, что частота таких проявлений как фотосенсибилизация, эритематозное поражение кожи лица, множественные эритематозные высыпания, поражение слизистых (хейлит, язвенный стоматит), ВН и поражение ЦНС была достоверно выше, чем в группе с дебютом в более старшем возрасте

($p < 0,0001$). При сравнении лабораторных показателей двух групп пациентов на момент обследования оказалось, что у пациентов с дебютом до 18 лет преобладали гематологические нарушения, анемия – у 63%, лейкопения – у 51% и тромбоцитопения – у 37% пациентов, что было достоверно чаще ($p = 0,001$ и $p = 0,03$), чем у пациентов второй группы. Частота выявления антител к ДНК, снижения С3 и С4, позитивных а-Sm, и а-Ro/La достоверно не отличалась. По характеру течения пациенты двух групп практически не различались, у большинства пациентов обеих групп преобладало хроническое течение СКВ – в 52% случаев в каждой из групп. Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены следующие фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с дебютом в детском возрасте

- наличие предполагаемой временной связи развития заболевания с инсоляцией, инфекцией, стрессовыми факторами и вакцинацией ($P < 0,0001$);

- возможность развития волчаночного нефрита, гематологических нарушений (анемии, лейкопении и тромбоцитопении) и поражения ЦНС уже в дебюте заболевания ($p = 0,002$; $p \leq 0,0001$; $p \leq 0,0001$);

- более частое выявление фотосенсибилизации, эритемы кожи лица, множественных эритематозных высыпаний, поражения слизистых оболочек (хейлита, язвенного стоматита) ($p < 0,0001$);

- развитие НПО у значимого числа пациентов (до 72%) и высокий индекс повреждения СКВ. Терапия за весь период болезни была практически сопоставимой, как при ранней СКВ, так и при развитии в старшем возрасте с одинаковой частотой применялись иммунодепрессанты (ММФ и ЦФ), за исключением метотрексата, который чаще использовался в старшей группе, гидроксихлорокин, ГИБП, сопоставимые кумулятивные дозы пульс-терапии и пероральных ГК в дебюте. Нами был проведен сравнительный анализ полученных в нашей работе данных с результатами других исследований. В большинстве изученных нами работ основные характеристики описанного нами фенотипа СКВ, развившейся в детском возрасте, соответствуют нашим данным [126]. Так, в работе Chan-Yuan Wu и соавт. [448] сообщается, что для дебюта СКВ в возрасте до 18 лет было характерно острое

начало – лихорадка, поражение кожи, слизистых оболочек и почек, которые встречались достоверно чаще ($P < 0,001$), в то время как для дебюта СКВ в старшем возрасте было характерно преобладание миалгий и артрита. В то же время достоверной разницы между группами по оценке активности по индексу SLEDAI2K выявлено не было. В этом же исследовании было установлено, что развитие СКВ в детском возрасте является независимым фактором риска развития НПО. В нашем исследовании также выявлена высокая частота накопления НПО (у 72% более 1). В исследовании M. Holland и соавт. [206] проанализированы данные о накоплении НПО у 1048 пациентов с дебютом СКВ в детском возрасте. Результаты зафиксировали быстрое появление НПО уже на ранних стадиях болезни; так, при средней продолжительности СКВ в 3,8 года у 44,2% пациентов (463 из 1048) уже имелись повреждения более 1 органа, при максимальном числе 14.

Выявленная в нашем исследовании высокая частота нейро-психических расстройств находит свое подтверждение в работах других авторов. Так, М. И. Каледа в 2020 г. и L. T. Hiraki в 2012 г. приводят данные о более агрессивном течении СКВ в детском возрасте, помимо высокой частоты развития ВН (от 20 до 80%) уже на 1-м году болезни, наблюдается высокий риск развития нейро-психических расстройств (до 95%) и анемии [14, 15, 205].

6.9. Исследование КЖСЗ у пациентов с СКВ

В последнее время появляется все больше работ о несоответствии целей врача и пациента. Так, в курации пациента с СКВ основной целью врача является снижение активности заболевания, предотвращение развитие НПО и будущих обострений, а цель пациента – сохранить свое социальное функционирование (которое включает физическую, психологическую и эмоциональную стабильности) на прежнем уровне, каким оно было у него до болезни [179, 330, 426, 459].

Liang и соавт. [266] показали несоответствие в оценке по шкале ВАШ (10 см, визуальной аналоговой шкале) активности СКВ пациентом и врачом. Оказалось, что пациенты придавали большее значение активности заболевания, а поврежде-

ния, наоборот, недооценивали; с другой стороны, врачи более серьезно воспринимали появление у своих пациентов НПО. Такое расхождение в оценках может быть объяснено влиянием гнева, стресса и тревожно-депрессивных расстройств, свойственных пациентам с СКВ, наличие которых может усугубить субъективную оценку тяжести симптомов пациентом [60, 149].

Важнейшим компонентом успеха терапии является приверженность к лечению. Хорошо известно, что снижение приверженности к лечению нередко зависит от недопонимания между врачом и пациентом [179, 203, 359].

Подавляющее большинство пациентов с СКВ (65% случаев) нуждаются в получении дополнительной информации, нежели им предоставляет врач о его заболевании, и не всякому пациенту удастся правильно воспринять сказанное врачом в силу своего социального статуса, уровня образования, возраста [436, 459].

Руководитель одного из американских центров по изучению СКВ написал следующее: «Врачи, как правило, не улавливают очень тонкие детали. Они будут смотреть на лабораторные тесты, использовать визуальные методы обследования, и не думать о вещах, которые, возможно, могут быть выявлены в результате обычного общения» [373]. Таким образом, врач XXI века оказывается не всегда способным комплексно оценить многоплановые события, касающиеся страданий и личности пациента. В этой связи становится важным развитие концепции КЖСЗ, которое является интегральной характеристикой понятия «здоровья» и определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как: «Здоровье – это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания» [36]. В связи с этим, согласно рекомендациям EULAR 2010 г. и концепции Treat to target при СКВ, в реальную клиническую практику и при проведении клинических исследований новых препаратов в стандартное обследование пациента с СКВ должна входить оценка активности заболевания (с применением валидированных индексов), подсчет ИП SLICC, исследование КЖСЗ (с использованием известных инструментов), оценка нежелательных явлений проводимой терапии и исходов заболевания [48, 304].

Проведенное нами исследование КЖСЗ было необходимым третьим компонентом оценки состояния пациента с СКВ наравне с изучением активности заболевания и НПО. Для оценки КЖСЗ мы использовали два основных инструмента: общий опросник SF 36 и специфический опросник Lupus QoI. Выбор был очевиден в связи с тем, что только русскоязычная версия опросника Lupus QoI прошла языковую и культурную адаптацию по всем правилам надлежащей клинической практики (GCP) [444]. Кроме того, уже были подтверждены хорошие психометрические свойства этого опросника по данным других стран: в Великобритании оно проводилось у 259 пациентов с СКВ [284], в Италии – у 117 [132], во Франции – у 182 [145], в Турции – у 132 [319], в Мексике – у 138 пациентов [160], у 208 пациентов в Китае [438], у 147 пациентов из Аргентины [273] и у 78 пациентов из Ирана [209].

Опросник SF-36 – пока единственный из общих опросников, для которого определены популяционные нормы, он давно является «золотым» стандартом для определения КЖСЗ у пациентов с СКВ как в реальной клинической практике, так и при проведении КИ [371, 396], нам было интересно оценить КЖСЗ пациентов с СКВ по сравнению со здоровой популяцией, и выбор второго опросника не вызывал сомнений.

6.10. Различия в КЖСЗ у пациентов с СКВ между странами (по данным опросника Lupus QoI)

Во всех работах по исследованию КЖСЗ у пациентов с СКВ при помощи опросника LupusQoI, в том числе и в нашем исследовании, было продемонстрировано снижение балльных показателей всех 8 шкал ниже нормы (100 баллов). До настоящего времени пока не определены градации уровня изменения КЖСЗ по этому опроснику, в связи с чем интерпретация результатов бывает затруднена. Мы попытались сравнить методом форест плот показатели КЖСЗ между следующими странами: Франция [145], Италия [132], Мексика [160], РФ, Турция [319], Великобритания [284], Республика Казахстан и Киргизская Республика, основываясь на недавно опубликованных данных. В результате, по некоторым шкалам балльная разница доходила до 33 баллов. Так, например, шкала «Физического здоровья» у

французов в среднем составляла 77 баллов, а у киргизов – 44 балла. И в том, и в другом случае констатировалось плохое КЖСЗ. Мы построили иерархическую лестницу по снижению балльных показателей шкал и в количестве шкал, которые имеют достоверные изменения. Лучшие показатели КЖСЗ выявлены у французов и итальянцев по сравнению с другими странами. Данные КЖСЗ в Мексике, Турции и РФ, в целом, сопоставимы. Далее следует Великобритания и азиатские страны, Киргизская Республика и Республика Казахстан. Авторы всех представленных работ доказывают связь плохого КЖСЗ с активностью заболевания и НПО. Однако критическая разница в балльной составляющей шкал по странам требует своего объяснения. Авторы, обсуждая полученные данные, предполагают, что значимое влияние на КЖСЗ оказывает не только активность СКВ, но и принадлежность к той или иной этнической группе. Так, французские (n = 182) и итальянские (n = 117) пациенты были представлены белыми европейцами с низкой степенью активности СКВ. Латиноамериканцы из Мексики (n = 138) имели также низкую активность СКВ в среднем 2,3 балла, но в данном случае, вероятнее всего, уровень КЖСЗ был связан с «испанским парадоксом». Хотя авторы и подчеркивают, что на КЖСЗ значимое влияние оказывали тревожно-депрессивные расстройства и фибромиалгия. Хотя у турецких пациентов средняя активность заболевания была тоже достаточно низкая (2 балла), а у пациентов российской когорты она была в 4 раза выше (9,4), КЖСЗ у турок и россиян было практически сопоставимо. Вероятнее всего это связано с тем, что в российской когорте преобладали белые европейцы, в то время как в турецкой – все 100% были турками, относящимися к тюрской части азиатов.

Низкий уровень КЖСЗ у англичан (398) и американцев (185) с высокой долей вероятности связан с преобладанием в когортах афроамериканцев, испанцев и азиатов, с достаточно высокой степенью активности СКВ. В связи с этим неудивительно, что КЖСЗ в этих странах было самым низким и сопоставимым с КЖСЗ киргизских и казахских пациентов [286].

В нашей работе для выявления факторов, влияющих на КЖСЗ у пациентов с СКВ трех когорт: Российской Федерации, Киргизской республики и республики

Казахстан, по данным анализа суммарного счета LupusQoI был поведен сравнительный анализ между пациентами с крайне низким КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) и умеренно сниженным КЖСЗ (LupusQoI > 60 баллов). Более низкое КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) ассоциировалось с более старшим возрастом пациентов, большей длительностью верификации диагноза СКВ, высокой активностью заболевания, количеством необратимых повреждений органов, с хроническим течением заболевания по В. А. Насоновой, с расстройствами тревожно-депрессивного спектра (в основном, тревожная депрессия, а также тревожное и депрессивные расстройства по шкале HADS), с отсутствием работы, высшего образования. Другие исследователи не проводили такого деления на группы, но ассоциировали КЖСЗ с тревогой и депрессией, плохим социально экономическим статусом, низким уровнем образования, более старшим возрастом.

6.11. Сопоставление данных КЖСЗ у пациентов с СКВ российской когорты с популяционными нормами с использованием общего опросника SF-36

Интерпретация полученных нами данных по сравнению КЖСЗ пациентов с СКВ с популяционными нормами вызвала определенные затруднения. Так же, как и в опроснике Lupus QoI, нет четкой градации разного уровня КЖСЗ. Хорошее КЖСЗ отмечается при наличии 100 баллов по любой из 8 шкал; все, что ниже этого уровня, регистрируется как снижение КЖСЗ. Однако в 2008 г. В. Н. Амирджанова и соавт. [6] опубликовали данные популяционных норм КЖСЗ по опроснику SF 36. Если ориентироваться на общие значения мужчин и женщин, представленные в этой работе, то нормой считается КЖСЗ 50 баллов.

В нашей работе достоверно более низкое КЖСЗ у пациентов с СКВ по сравнению со здоровой популяцией было выявлено всего по двум шкалам опросника SF-36: «Ролевого физического функционирования» и «Боли» ($P < 0,05$). Балльная разница в нашем исследовании по опроснику SF 36 колебалась от 46 баллов по шкале «Боль» до 63 баллов по шкале «Физическое функционирование». Поскольку, по крайней мере, в РФ две работы посвящены изучению КЖСЗ у пациентов с СКВ при помощи опросника SF 36, мы обратились к ним, чтобы сравнить наши данные.

Так, Е. А. Сущук и соавт. [49] в 2012 г. провели изучение КЖСЗ у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, преимущественно у пациентов с СКВ, которых в исследовании было 70% (129 из 184). Наихудшее КЖСЗ было выявлено по шкале «Жизнеспособность» и составило в среднем 49 баллов, а разброс шкал был от 49 до 64 баллов. По этим данным получается, что КЖСЗ полностью сопоставимо с популяционными нормами. В недавнем исследовании Я. А. Лейнеман и соавт. [25] в 2016 г. была проведена оценка КЖСЗ у 120 пациентов с СКВ с поражением легких. Балльный разброс шкал варьировал от 62 до 78 баллов. При этом все показатели были выше популяционной нормы. У пациентов с СКВ разброс баллов был от 49 до 65, что соответствовало и нашим данным.

При этом Friedman A и соавт. [176] подчеркивают, что у пациентов с СКВ в США отмечаются достаточно низкие показатели по суммарным шкалам физического (34 балла) и психического компонентов здоровья (44 балла) по сравнению с популяционной нормой даже при наличии низкой активности заболевания.

Исходя из представленной информации, по всей вероятности, популяционные нормы опросника SF36 в РФ требуют пересмотра. Но, в свою очередь, это лишнее доказательство необходимости применять более специфические опросники для любого заболевания. Также мы проанализировали КЖСЗ у пациентов с СКВ по опроснику SF36 в зависимости от возрастной группы. Наиболее уязвимыми оказались возрастные группы 25–34 лет и 55–64 лет со значимым изменением КЖСЗ по сравнению со сверстниками. Самой благоприятной возрастной группой по КЖСЗ оказались пациенты в возрасте от 35–44 лет. Наши данные сопоставимы с работами таких авторов как А. Belbeisi и соавт., S. Kirchengast и соавт., M. Urowitz и соавт., которые отметили, что после 45 лет отмечается снижение КЖСЗ по шкалам физического и ролевого эмоционального функционирования, боли и суммарного ментального компонента по опроснику SF 36 [93, 234, 427].

Низкое КЖСЗ у лиц молодого возраста выявили и другие исследователи, объяснив этот феномен физической, социальной и психологической незрелостью этой

группы пациентов, с боязнью невозможности получения образования, осуществления карьерного роста, трудностей с поисками партнера, с изменениями внешности, которые в молодом возрасте воспринимаются фатально [92, 285, 356].

6.12. Влияние усталости на КЖСЗ пациентов с СКВ

По нашим данным усталость выявлялась у 79% пациентов с СКВ при оценке с помощью опросника FACIT-fatigue. По данным других исследователей усталость сопровождает СКВ от 51% до 90% [77, 335].

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с выраженной усталостью был более высокий индекс SLEDAI2K, они получали более высокие дозы пероральных ГК, и у них использовались более высокие дозы в/в ГК в связи с активностью СКВ. Подтверждением того, что усталость связана с активностью заболевания, и явился тот факт, что у пациентов с выраженной усталостью был выявлен достоверно более высокий титр антител к двуспиральной ДНК по сравнению с пациентами без усталости. А количество пациентов с выраженной (51%) и крайне выраженной (30%) усталостью было выше в когорте в Республики Казахстан, в которой наблюдался и самый высокий индекс активности SLEDAI 2K, в среднем 17,6 балла. Ряд авторов предполагают связь усталости при СКВ с активностью заболевания [96, 289, 331, 334, 423, 437].

Лисицына Т. А. и соавт. [28] в своем исследовании выявили, что «высокий уровень провоспалительных цитокинов при РА (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) ассоциируется с наличием и выраженностью расстройств тревожно-депрессивного спектра, умеренным когнитивным расстройством, клинически значимой усталостью, средней и максимально выраженной болью, что подтверждает значение воспаления в патогенезе расстройств тревожно-депрессивного спектра и умеренного когнитивного расстройства». Усталость также влияет на сон, усиливает боль, отягощает тревожные и депрессивные расстройства, ухудшает КЖСЗ, что подтвердили и результаты нашего исследования. У наших пациентов усталость ассоциировалась не только с активностью СКВ, но с РТДС и плохим КЖСЗ.

6.13. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на КЖСЗ пациентов с СКВ

При анализе данных каждой страны в отдельности выявлены существенные различия в количестве пациентов с РТДС ($p < 0,0001$) между РФ, республикой Казахстан и Киргизской республикой. У пациентов Киргизской республики эти состояния выявлялись у 73% пациентов, в то время как в двух других странах они встречались в 41% случаев. Тревожное расстройство и депрессивное расстройство встречались во всех трех странах с одинаковой частотой, в среднем 22% и 4% соответственно. Частота выявления тревожной депрессии была в 2,5 раза чаще у пациентов Киргизской республики, чем в двух других странах ($P < 0,0001$). По данным Т. А. Лисицыной. и соавт. [27, 29] у 74,5% пациентов с СКВ российской когорты наблюдаются тревожно-депрессивные расстройства, которые усиливают восприятие боли, усугубляет усталость, снижают КЖСЗ (индекс EQ-5D) по сравнению с больными без соответствующих расстройств. По данным различных зарубежных исследователей депрессивные расстройства выявляются у 17–75% пациентов с СКВ [100, 318, 343].

Пациенты с РТДС в нашем исследовании имели достоверно более высокую активность заболевания по индексу SLEDAI2K ($P = 0,01$) на момент проведения скринингового опроса, и в связи с этим им назначались более высокие средние дозы пероральных ГК, и проводилась пульс терапия ГК в/в с использованием более высоких доз ($P = 0,005$; $P = 0,001$). Практически у 70% пациентов с тревожной депрессией определялась высокая и крайне высокая активность заболевания по индексу SLEDAI2K, что подтверждает связь развития этих видов расстройств с активностью заболевания. Связь депрессии с активностью заболевания подтверждают в своей работе Т. А. Лисицына и соавт., а также ряд зарубежных исследователей [27, 29, 81, 236, 237, 321]. Своевременно проведенный контроль депрессии способствует лучшему контролю самого заболевания.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило актуальность изучения гетерогенности клинических проявлений, течения, исхода и КЖСЗ у пациентов с СКВ в РФ, Киргизской республике и республике Казахстан. Данная работа также

позволила определить подход к ведению пациентов с СКВ с учетом их этнической принадлежности и установленного клинико-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ.

На основании результатов одномоментного международного исследования гетерогенности СКВ, проведенного соответственно международным стандартам, с включением 1102 пациентов коренных национальностей из РФ, Киргизской республики и республики Казахстан можно сделать ряд выводов (см. Заключение).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование свидетельствует о гетерогенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем между пациентами с СКВ европеоидной расы, проживающих на территории Российской Федерации, и пациентов с СКВ монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан.

2. Дебют СКВ у пациентов Российской Федерации достоверно чаще приходился на возраст до 18 лет (25%) и редко – на 35–44 года (12%) по сравнению с пациентами Киргизской Республики и Республики Казахстан ($p < 0,0001$).

3. У пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан, по сравнению с Российской Федерацией, достоверно чаще встречался острый вариант дебюта СКВ (по В. А. Насоновой) – в 36% и 50% соответственно ($p < 0,0001$); активность СКВ по SLEDAI2K была достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов из Российской Федерации, а среди клинических проявлений заболевания преобладали поражения нервной системы, развитие васкулита, миозита, алопеции, поражения кожи и слизистых оболочек и гематологические нарушения ($p < 0,0001$); частота волчаночного нефрита была сопоставимой во всех трех группах.

4. Более высокая частота необратимых повреждений органов выявлена у пациентов Республики Казахстан и Российской Федерации (90% и 56% соответственно), в то время как у пациентов Киргизской Республики она составляла 19%. Особенности необратимых повреждений органов у пациентов Киргизии было развитие легочной гипертензии и фиброза легких, сердечно-сосудистых катастроф и хронической почечной недостаточности. Для пациентов из Республики Казахстан были характерны: высокая частота рубцовой алопеции, артрита и когнитивных нарушений; из Российской Федерации – развитие катаракты, асептических некрозов, сахарного диабета, ранней аменореи и тромбозов.

5. Индекс повреждения (SLICC > 1 балл) ассоциировался со старшим возрастом пациентов, с большей длительностью заболевания, с числом обострений СКВ, высокими дозами ГК в дебюте заболевания и длительностью терапии ГК ($p < 0,05$).

6. Основными препаратами для лечения пациентов с СКВ в 100% были глюкокортикоиды. В дебюте СКВ более высокие дозы глюкокортикоидов назначались пациентам в Российской Федерации и Киргизской Республике ($p < 0,0001$), а более высокие кумулятивные дозы глюкокортикоидов и циклофосфида применялись у пациентов Российской Федерации ($p < 0,0001$). В Российской Федерации гидроксихлорохин назначался в три раза чаще ($p < 0,0001$), а использование ГИБП составило 46% (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения) против 2% и 9% в Киргизской Республике и Республике Казахстан соответственно.

7. В результате проведенного кластерного анализа 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров СКВ у 400 обследованных пациентов Российской Федерации были выделены пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита, СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с АФС; СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; СКВ с дебютом в детском возрасте (до 18 лет), различающиеся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, вариантам дебюта и течения заболевания, ответа на терапию и прогноза.

8. При сравнительном исследовании качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием опросника LupusQoL у пациентов с СКВ из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан было отмечено его снижение, особенно значимое по шкалам «Зависимость от других людей», «Усталость», «Планирование» и «Эмоциональное здоровье». У пациентов Киргизской Республики качество жизни, связанное со здоровьем, было крайне низким по всем 8 шкалам по сравнению с пациентами двух других стран ($P < 0,0001$).

9. Установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем, (LupusQoL < 20 баллов) ассоциировалось со старшим возрастом пациентов, боль-

шей длительностью верификации диагноза СКВ, с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI2K, с количеством НПО (ИП SLICC > 1) и хроническим вариантом дебюта заболевания по В. А. Насоновой. Выявлена взаимосвязь низкого качества жизни, связанного со здоровьем (LupusQoI < 20 баллов), с расстройствами тревожно-депрессивного спектра по шкале HADS, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования.

10. По результатам проведенного исследования качества жизни, связанного со здоровьем, с помощью опросника SF36 в различных возрастных группах пациентов с СКВ в Российской Федерации выявлено к улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, по шкале «Жизнеспособность» и его ухудшению по шкалам «Физическое функционирование» и «Общее состояние здоровья», после 45–54 лет ($p < 0,05$) по сравнению с возрастной группой 25–34 года.

11. Выявлена высокая частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (58% из 1060), чаще всего в виде тревожной депрессии (HADS-Д ≥ 8 баллов и HADS-T ≥ 8 баллов), тревожного расстройства (HADS-T ≥ 8 баллов) и депрессивного расстройства (HADS-Д ≥ 8 баллов). Наиболее часто эти состояния выявлялись у киргизских пациентов с СКВ – в 73%, наряду с тревожной депрессией, которая наблюдалась в 2,5 раза чаще, чем в Российской Федерации и Республике Казахстан ($P < 0,0001$).

12. Тревожно-депрессивные расстройства ассоциировались с более старшим возрастом, с более поздним дебютом СКВ ($P = 0,003$; $P = 0,0002$), с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI 2K ($P = 0,01$), с более высокими средними дозами пероральных и в/в глюкокортикоидов ($P = 0,005$; $P = 0,001$). У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами качество жизни, связанное со здоровьем, было снижено в 1,5–1,7 раза по каждой из 8 шкал опросника LupusQoI ($P < 0,0001$), больше всего по шкалам «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье», «Планирование» и «Усталость».

13. По данным опросника FACIT-fatigue, усталость выявлена у 828 из 1061 (79%) пациентов с СКВ. Частота выявления усталости по сравнению с Российской

Федерацией была достоверно выше у пациентов Республики Казахстан (96 [94%] против 240 [63%], $p < 0,0001$) и Киргизской Республики (492 [86%] против 240 [63%], $p < 0,0001$). Выраженная (52 [51%] против 80 [21%], $p < 0,001$) и крайне выраженная (31 [30%] против 13 [4%], $p < 0,001$) усталость достоверно чаще выявлялась среди пациентов Республики Казахстан по сравнению с пациентами Российской Федерации.

14. Выраженная усталость у пациентов с СКВ ассоциировалась с активностью заболевания по индексу SLEDAI2K, более высокими дозами глюкокортикоидов, принимаемых per os и вводимых внутривенно, уровнем антител к dsДНК и расстройствами тревожно-депрессивного спектра. У пациентов с усталостью качество жизни, связанное со здоровьем, было значимо снижено по каждой из 8 шкал опросника LupusQol ($P < 0,0001$), больше всего страдали шкалы «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование» и «Эмоциональное здоровье».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической практике пациентам с СКВ на каждом визите к врачу необходимо оценивать активность заболевания по индексу SLEDAI2K, качество жизни, связанное со здоровьем, по опроснику SF36 или LupusQol, каждые 6 месяцев – необратимые повреждения органов по индексу повреждения SLICC.

2. С целью прогнозирования дальнейшего течения заболевания, мониторинга и проводимой терапии необходимо учитывать этническую принадлежность пациента с СКВ.

3. Пациентам с СКВ следует проводить скрининговое исследование для выявления расстройств тревожно-депрессивного спектра с использованием госпитальной шкалы HADS и своевременно направлять к психоневрологу на дообследование и подбор терапии.

4. При развитии клинико-иммунологического варианта СКВ с волчаночным нефритом оценку прогноза заболевания и подбор персонализированной терапии следует проводить с учетом возраста, этнической принадлежности и морфологического класса нефрита.

5. С целью раннего выявления клинико-иммунологического варианта СКВ с АФС всем пациентам с СКВ следует проводить исследование специфических иммунологических тестов и системы гемостаза.

6. Всем пациентам с СКВ с жалобами на сухость во рту и/или глазах и/или гиполакримию и/или гипосаливацию, необходимо провести диагностику антител к SS-A/Ro и SS-B/ La, ревматоидного фактора; запланировать осмотр стоматологом с проведением сиалометрии, сиалографии околоушных слюнных желез пациентов; осмотр офтальмологом с постановкой стимулированного теста Ширмера для исключения/подтверждения клинико-иммунологического варианта СКВ в сочетании с синдромом Шегрена.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АЗА	– азатиоприн
аКЛ	– антикардиолипиновые антитела
АКР	– Американская коллегия ревматологов
Анти- β 2-ГП 1	– антитела к β 2 гликопротеину 1
Антитела к дсДНК	– антитела к двуспиральной ДНК
АНФ	– антинуклеарный фактор
АТО	– азиато-тихоокеанские острова
АФС	– антифосфолипидный синдром
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БЛМ	– белимумаб
вАФС	– вторичный АФС
ВА	– волчаночный антикоагулянт
ВАК	– высшая аттестационная комиссия
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ВВИГ	– внутривенный иммуноглобулин
ВН	– волчаночный нефрит
вСКВ	– взрослая СКВ (дебют СКВ после 18 лет)
ВСШ	– вторичный синдром Шегрена
ГИБП	– генно-инженерные биологические препараты
ГК	– глюкокортикоиды
ДИ	– доверительный интервал
дСКВ	– детская СКВ (дебют СКВ до 18 лет включительно)
ЖС	– шкала жизнеспособности SF-36
ЗОЛ	– зависимость от других людей, шкала LupusQoL
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ	– интерлейкин
ИМ	– инфаркт миокарда
ИФ	– иммунофлуоресцентное исследование
ИО	– интимные отношения, шкала LupusQoL
ИП SLICC	– индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)
ИФН- α	– интерферон- α
КЖСЗ	– качество жизни, связанное со здоровьем
КТ	– компьютерная томография
ЛПРВ	– ложноположительная реакция Вассермана
Ме	– медиана
МЗ	– Министерство здравоохранения
ММФ	– микофенолата мофетил
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НЛ	– нейролюпус
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
НПО	– необратимые повреждения органов
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОСЗ	– шкала общего состояния здоровья SF-36
ОТ	– образ тела, шкала LupusQoL
ОШ	– отношение шансов
пАФС	– первичный АФС
ПЗ	– шкала психологического здоровья SF-36
ПНС	– периферическая нервная система

ПСШ	– первичный синдром Шегрена
РА	– ревматоидный артрит
РТДС	– расстройства тревожно-депрессивного спектра
РТМ	– ритуксимаб
РФ	– Российская Федерация
РФФ	– шкала ролевого физического функционирования SF-36
РЭФ	– шкала ролевого эмоционального функционирования SF-36
СКВ	– системная красная волчанка
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ	– световая микроскопия
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СФ	– шкала социального функционирования SF-36
СШ	– синдром Шегрена
США	– Соединенные Штаты Америки
ТМА	– тромботическая микроангиопатия
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФЗ	– физическое здоровье, шкала LupusQoL
ФНО	– фактор некроза опухоли
ФФ	– шкала физического функционирования SF-36
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЦНС	– центральная нервная система
ЦФ	– циклофосфамид
ЭЗ	– эмоциональное здоровье, шкала LupusQoL
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЮИА	– ювенильный идиопатический артрит
BILAG индекс	– индекс активности СКВ, разработанный группой BILAG
EULAR (European League Against Rheumatism)	– Европейская лига ревматологов по борьбе с ревматизмом
EQ-5D (EuroQOL-5D)	– общий опросник качества жизни, связанного со здоровьем
FACIT-(FACIT-fatigue)	– общий опросник для оценки усталости/ утомляемости у пациентов
FDA (United States Food and Drug Administration)	– управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
LIT (Lupus Impact Treker)	– специфический опросник для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с СКВ
LupusQoL (Lupus Quality of Life)	– специфический опросник для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой
MCS	– суммарный психологический компонент здоровья SF-36
PCS	– суммарный физический компонент здоровья SF-36
SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey)	– общий опросник качества жизни, связанного со здоровьем
SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)	– индекс активности системной красной волчанки
SSC (SLE Symptom checklist)	– опросник для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой

- SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) – клиники международного партнерства по системной красной волчанке
- T2T (Treat to Target) – современная концепция «Лечение до достижения цели»
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова, З. С. Половой диморфизм при ревматических заболеваниях / З. С. Алекберова, М. Ю. Фоломеев // Ревматология. – 1985. – № 2. – С. 58–61.
2. Алекберова, З. С. Особенности системной красной волчанки у русских и грузин / З. С. Алекберова, В. А. Насонова, Т. М. Решетняк, В. Г. Цитланадзе // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 2. – С. 13–17.
3. Алекберова, З. С. Материалы к вирусной этиологии системной красной волчанки (клинико-иммунологическое, вирусологическое и электронно-микроскопическое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.39 / З. С. Алекберова. – М., 1973. – 24 с.
4. Амирджанова, В. Н. Оценка качества жизни больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Амирджанова // Национальное руководство по ревматологии / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : Геотар, 2007. – С. 682–685.
5. Амирджанова, В. Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.39 / Амирджанова Вера Николаевна. – Москва, 2008. – 48 с.
6. Амирджанова, В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.] // Науч-практич. ревматол. – 2008. – № 1. – С. 36–48.
7. Асеева, Е. А. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoL для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой / Е. А. Асеева, Л. Д. Воробьева, С. К. Соловьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (2). – С. 164–172.
8. Асеева, Е. А. Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой, по данным российской когорты РЕНЕССАНС / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Н. Ю. Никишина [и др.]. – DOI: 10.14412/1996–7012-2020-4-23-30 // Современная ревматология. 2020;14(4). – С. 23–30.
9. Ассоциация нефрологов России. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. – М., 2021. – Текст : электронный // URL: <https://rusnephrology.org/professional/>.
10. Воробьева, Л. Д. Выбор оптимального опросника оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, С. И. Глухова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (5). – С. 574–580.
11. Жорняк, А. П. Деформирующая артропатия кистей (синдром Жаку) и асептические некрозы костей при СКВ : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.39 / Жорняк Алла Павловна. – Москва, 2004. – 23 с.
12. Иванова, М. М. Патогенетическая терапия, реабилитация и прогноз больных системной красной волчанкой с преимущественным поражением почек : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.39 // М. М. Иванова. – Москва, 1984. – 46 с.
13. Иванова, М. М. Системная красная волчанка / М. М. Иванова // Российский медицинский журнал. – 1998. – № 4. – С. 54–60.
14. Каледа, М. И. Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом / М. И. Каледа, И. П. Никишина. – DOI 10.47360/1995-4484-2020-437-442 // Научно-практическая ревматология. – 2020. – № 58 (4). – С. 437–442.
15. Каледа, М. И. Системная красная волчанка с ювенильным дебютом: особенности клинической картины и современные подходы к диагностике / М. И. Каледа, И. П. Никишина. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-526-535 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 5 5(5). – С. 526–535.
16. Клюквина, Н. Г. СКВ у мужчин: клиника, течение, исходы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 / Клюквина Наталия Геннадьевна. – Москва, 2010. – 52 с.
17. Клюквина, Н. Г. Выживаемость мужчин, страдающих системной красной волчанкой / Н. Г. Клюквина, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 6. – С. 46–51.
18. Клюквина, Н. Г. Системная красная волчанка у мужчин / Н. Г. Клюквина, А. Е. Ильина // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 8. – С. 513–518.

19. Ключникова, Е. П. Особенности течения и предикторы рецидивов СКВ: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.39 / Ключникова Елена Петровна. – Красноярск, 2004. – 24 с.
20. Койлубаева, Г. М. Качество жизни больных ревматоидным артритом и некоторые фармакоэкономические аспекты заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.39 / Койлубаева Гулазик Маликовна. – Москва, 2005. – 30с.
21. Койлубаева, Г. М. Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2016-432-441 // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (4). – С. 432–441.
22. Койлубаева, Г. М. Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейropsychическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС) / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2019-532-538 // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (5). – С. 532–538.
23. Койлубаева, Г. М. Нейropsychические проявления в киргизской когорте больных системной красной волчанкой / Г. М. Койлубаева, Т. М. Решетняк, Е. А. Асеева [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2019-17-27 // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (1). – С. 17–27.
24. Котельникова, Г. П. Кардиальная патология у мужчин, больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом / Г. П. Котельникова, Н. Г. Клюквина, Е. Л. Насонов, З. С. Алекберова // Клиническая ревматология. – 1996. – № 3. – С. 47–50.
25. Лейнеман, Я.А. Клинические варианты поражения легких при системной красной волчанке (дифференциальная диагностика и принципы лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 // Лейнеман Яна Андреевна. – Санкт-Петербург, 2016. – 23 с.
26. Ли́ла, А. М. Клинико-иммунологические особенности течения анемии и некоторых гембластозов у больных РА и СКВ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05, 14.00.29 / Ли́ла Александр Михайлович. – Санкт-Петербург, 1998. – 43 с.
27. Лисицына Т. А. Психические расстройства у больных РА и СКВ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.06 и 14.01.22 / Лисицына Татьяна Андреевна. – Москва, 2014. – 46 с.
28. Лисицына, Т. А. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите / Т. А. Лисицына, Д. Ю. Вельтищев, О. Ф. Серавина [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2013-1498 // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (3). – С. 261–266.
29. Лисицына, Т. А. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях / Т. А. Лисицына, Д. Ю. Вельтищев, Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2013-634 // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (2). – С. 98–103.
30. Лучихина, Е. Л. Анализ структуры летальных исходов при СКВ : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.39 / Лучихина Елена Львовна. – Москва, 1998. – 24 с.
31. Насонов, Е. Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии / Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-539-548 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (5). – С. 539–548.
32. Насонов, Е. Л. Белимуаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики / Е. Л. Насонов, Т. В. Попкова, А. М. Ли́ла. – DOI 10.47360/1995-4484-2021-367-383// Научно-практическая ревматология. – 2021. – № 59 (4). – С. 367–383.
33. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. – ISBN 978-5-9704-4261-6.
34. Насонов, Е. Л. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке у мужчин / Е. Л. Насонов, З. С. Алекберова, Н. Г. Клюквина [и др.] // Клиническая медицина. – 1996. – № 4. – С. 18–22.
35. Насонова, В. А. Системная красная волчанка / В. А. Насонова. – М. : Медицина, 1972.
36. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М. : ОЛМА Медиагрупп, 2007.

37. Оттева, Э. Н. Современное течение и лечение системной красной волчанки (по материалам Хабаровского края) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.39 / Оттева Эльвира Николаевна. – Хабаровск, 2002. – 46 с.
38. Расулов, У. Р. Особенности клинического течения диффузных болезней соединительной ткани (СКВ и ССД) в условиях Таджикистана : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.39 / У. Р. Расулов. – М., 1990. – 48 с.
39. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика. Вопросы патогенеза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36 / Т. М. Решетняк. – Москва, 1999. – 48 с.
40. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее / Т. М. Решетняк. – DOI 10.14412/1995-4484-2013-1194 // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (1). – С. 11–14.
41. Решетняк, Т. М. Исследования, посвященные антифосфолипидному синдрому, в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» – основные достижения (к 40-летию Диссертационного совета) / Т. М. Решетняк. – DOI 10.14412/1995-4484-2016-614-627 // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (6). – С. 614–627.
42. Решетняк, Т. М. Разновидности антифосфолипидных антител у больных системной красной волчанкой и первичным антифосфолипидным синдромом / Т. М. Решетняк, Я. Забек, З. С. Алекберова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 43 (5). – С. 11–18.
43. Решетняк, Т. М. Клиническое значение тромбоцитопении при СКВ с АФС : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.39 / Т. М. Решетняк – М., 1994. – 24 с.
44. Сафонова, Т. Н. Синдром Шегрена / Т. Н. Сафонова, В. И. Васильев, В. Г. Лихванцева. – М. : Изд-во Московского университета, 2013.
45. Смирнов А. В. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: национальные рекомендации / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.]. – СПб., 2012. – URL: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf>. – Текст : электронный.
46. Статистический обзор ко дню медицинского работника, 2019. Национальный статистический комитет Киргизской республики. – URL: <http://www.stat.kg/ru/news/statisticheskij-obzor1-k-dnyu-medicinskogo-rabotnika>. – Текст : электронный.
47. Середавкина, Н. В. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и цереброваскулярные повреждения у больной системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом / Н. В. Середавкина, Т. М. Решетняк, Д. В. Буренчев [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2008-667 // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 46(3). – С. 102–104.
48. Соловьев, С. К. Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов / С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Т. В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53(1). – С. 9.
49. Суцук, Е. А. Исследование качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани / Е. А. Суцук, С. И. Краюшкин, Л. Л. Куличенко // Вестник ВОЛГМУ. – 2012. – Вып. 1 (41).
50. Тарасова, И. А. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.39 / Тарасова Ирина Александровна. – М., 2003. – 23 с.
51. Тареева, И. Е. Волчаночный нефрит / И. А. Тареева. – М. : Медицина, 1976.
52. Тачмурадова, М. Р. Синдром Рейно и Шегрена в клинике СКВ : дис. канд. мед. наук : 14.00.39 / М. Р. Тачмурадова. – М., 1984. – 154 с.
53. Федеральная служба государственной статистики. – URL: <https://rosstat.gov.ru>.
54. Фоломеев, М. Ю. Особенности СКВ у мужчин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.39 / М. Ю. Фоломеев – М., 1984. – 24 с.
55. Фоломеев, М. Ю. Особенности течения системной красной волчанки у мужчин / М. Ю. Фоломеев, С. Н. Мирочницкий, З. С. Алекберова // Терапевтический архив. – 1981. – № 7. – С. 30–33.

56. Черных, Т. М. Клинико-эпидемиологические особенности ревматических заболеваний: закономерности эволюции и прогноз на модели Воронежского региона : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.05, 14.00.39 / Черных Татьяна Михайловна. – Воронеж, 2001. – 49 с.
57. Чучалин, А. Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Атмосфера, 2000. – 253 с.
58. Шадуро, Д. В. Системная красная волчанка: иммунный статус, эндотоксин-связывающие факторы и эпидемиологические особенности в республике Крым : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Шадуро Денис Владимирович. – Москва, 2017. – 24 с.
59. Abu-Shakra, M. Quality of life in systemic lupus erythematosus: a controlled study / M. Abu-Shakra, R. Mader, P. Langevitz [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – № 26 (2). – P. 306–309.
60. Adams, S. Stress, depression, and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus / S. Adams, P. Dammers, T. Saia [et al.]. – DOI 10.1007/BF01857920 // *J. Behav. Med.* – 1994 Oct. – № 17 (5). – P. 459–477.
61. Aggarwal, A. Role of autoantibody testing / A. Aggarwal. – DOI 10.1016/j.berh.2015.04.010 // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2014 Dec. – № 28 (6). – P. 907–920.
62. Agmon-Levin, N. Systemic lupus erythematosus one disease or many? / N. Agmon-Levin, M. Mosca, M. Petri, Y. Shoenfeld. – DOI 10.1016/j.autrev.2011.10.020 // *Autoimmun. Rev.* – 2012 Jun. – № 11(8). – P. 593–595
63. Agmon-Levin, N. The spectrum between antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus / N. Agmon-Levin, Y. Shoenfeld. – DOI 10.1007/s10067-014-2486-5 // *Clin. Rheumatol.* – 2014. – № 33 (3). – P. 293–295.
64. Ahn, G. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study / G. Ahn, D. Kim, S. Won [et al.]. – DOI 10.1177/0961203318772021 // *Lupus.* – 2018 Jul. – № 27 (8). – P. 1338–1347.
65. Ahn, G. Fatigue in systemic lupus erythematosus / G. Ahn, R. Ramsey-Goldman. – DOI 10.2217/IJR.12.4 // *Int. J. Clin. Rheumatol.* – 2012. – № 7 (2). – P. 217–227.
66. Akhil, S. Male systemic lupus erythematosus: Two distinct presentations / S. Akhil, K. Sharma, D. Kumar. – DOI 10.4103/jfmpc.jfmpc_37_21 // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2021. – № 10 (10). – P. 3910–3912.
67. Alani, H. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases / H. Alani, J. Henty, N. Thompson [et al.]. – DOI 10.1080/03009742.2017.1324909 // *Scand. J. Rheumatol.* – 2018. – № 47 (2). – P. 141–154.
68. Alarcón, G. Of ethnicity, race and lupus / G. Alarcón. – DOI 10.1191/096120301682430159 // *Lupus.* – 2001. – № 10 (9). – P. 594–596.
69. Alarcón-Segovia, D. The anti-phospholipid antibody syndrome; clinical and serological aspects / D. Alarcón-Segovia, A. Cabral. – DOI 10.1053/berh.1999.0082 // *Baillieres. Best Pract. Res. Rheumatol.* – 2000. – № 14. – P. 139–150.
70. Allen, E. A statistical analysis of the interrelationships between disease activity in different systems in systemic lupus erythematosus / E. Allen, V. T. Farewell, D. A. Isenberg, C. Gordon. – DOI 10.1093/rheumatology/kei150 // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – № 45 (3). – P. 308–313.
71. Anaya, J. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome / J. Anaya, A. Rojas-Villarraga, R. Mantilla [et al.]. – DOI 10.1016/j.rdc.2016.03.005 // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2016 Aug. – № 42 (3). – P. 457–472.
72. Anders, H. Lupus nephritis / H. Anders, R. Saxena, M. Zhao [et al.]. – DOI 10.1038/s41572-019-0141-9 // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – № 6 (1). – P. 7.
73. Artim-Esen, B. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center / B. Artim-Esen, E. Çene, Y. Şahinkaya [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.130984. – PMID: 24833757 // *J. Rheumatol.* – 2014 Jul. – № 41 (7). – P. 1304–1310.
74. Andreoli, L. L'evoluzione da sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria a lupus eritematoso sistemico: possono gli anticorpi anti-nucleosomi essere predittivi? [Primary antiphospholipid syndrome

evolving into systemic lupus erythematosus: may antinucleosome antibodies be predictive? / L. Andreoli, F. Pregolato, R. W. Burlingame [et al.]. – DOI 10.4081/reumatismo.2008.185 // *Reumatismo*. – 2008 Jul-Sep. – № 60 (3). – P. 185–191 [Italian].

75. Aringer, M. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Aringer, K. Costenbader, D. Daikh [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2018-214819 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019 Sep. – № 78 (9). – P. 1151–1159.

76. Arnaud, L. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature / L. Arnaud, P. Gavand, R. Voll [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/key398 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019. – № 58 (6). – P. 987–996.

77. Arnaud, L. Patterns of fatigue and association with disease activity and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus / L. Arnaud, P. Mertz, Z. Amoura [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keaa671 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – № 60 (6). – P. 2672–2677

78. Asherson, R. 'Primary', 'secondary' and other variants of the antiphospholipid syndrome / R. Asherson, R. Cervera. – DOI 10.1177/096120339400300417. – PMID: 7804319 // *Lupus*. – 1994 Aug. – № 3 (4). – P. 293–298.

79. Azizoddin, D. Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates / D. Azizoddin, N. Gandhi, S. Weinberg [et al.]. – DOI 10.1177/0961203318817826 // *Lupus*. – 2019 Feb. – № 28 (2). – P. 163–173.

80. Baba, S. Reliability of the SF-36 in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and its associations with disease activity and damage: a two-consecutive year prospective study / S. Baba, Y. Katsumata, Y. Okamoto [et al.]. – DOI 10.1177/0961203317725586 // *Lupus*. – 2018. – № 27 (3). – P. 407–416.

81. Bachen, E. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus / E. Bachen, M. Chesney, L. Criswell. – DOI 10.1002/art.24519 // *Arthritis Rheum.* – 2009. – № 61 (6). – P. 822–829.

82. Bastian, H. M. LUPus in MInority populations: NAture vs nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis / H. M. Bastian, J. M. Roseman, G. McGwin [et al.] ; LUMINA Study Group. – DOI 10.1191/0961203302lu158oa // *Lupus*. – 2002. – № 11 (3). – P. 152–160.

83. Baer, A. Secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset / A. Baer, J. Maynard, F. Shaikh [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.090804 // *J. Rheumatol.* 2010. – № 37(6). – P. 1143–9.

84. Bajema, I., Wilhelmus S., Alpers C. [et al.] Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices / I. Bajema, S. Wilhelmus, C. Alpers [et al.]. – DOI 10.1016/j.kint.2017.11.023 // *Kidney Int.* – 2018. – № 93(4). – P. 789–796.

85. Baker, K. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review / K. Baker, J. Pope. – DOI 10.1093/rheumatology/ken477 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – № 48 (3). – P. 281–284.

86. Banchemreau, R. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients / R. Banchemreau, S. Hong, B. Cantarel [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2016.03.008 // *Cell*. 2016. – № 165 (3). – P. 551–565.

87. Barbacki, A. Fatigue Measurements in Systemic Lupus Erythematosus / A. Barbacki, M. Petri, A. Aviña-Zubieta [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.180831 // *J. Rheumatol.* – 2019. – № 46 (11). – P. 1470–1477.

88. Barbhैया, M. Race/Ethnicity and Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus / M. Barbhैया, C. Feldman, H. Guan [et al.]. – DOI 10.1002/art.40174 // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – № 69 (9). – P. 1823–1831.

89. Barnado, A. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) compared with related controls within a unique African American population / A. Barnado, L. Wheless, A. K. Meyer [et al.]. – DOI 10.1177/0961203311426154 // *Lupus*. – 2012. – № 21 (5). – P. 563–569.
90. Barnado, A. Phenome-wide association study identifies marked increased in burden of comorbidities in African Americans with systemic lupus erythematosus / A. Barnado, R. J. Carroll, C. Casey [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-018-1561-8 // *Arthritis. Res. Ther.* – 2018. – № 20 (1). – P. 69.
91. Barr, S. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus / S. Barr, A. Zonana-Nacach, L. Magder, M. Petri. – DOI 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6 // *Arthritis Rheum.* – 1999. – № 42 (12). – P. 2682–2688.
92. Bauernfeind, B. Identification of relevant concepts of functioning in daily life in people with systemic lupus erythematosus: A patient Delphi exercise / B. Bauernfeind, M. Aringer, B. Prodinger [et al.]. – DOI 10.1002/art.24165 // *Arthritis Rheum.* – 2009. – № 61 (1). – P. 21–28.
93. Belbeisi, A. Health related quality of life measures by demographics and common health risks, Jordan 2004 / A. Belbeisi, M. Zindah, H. T. Walke [et al.]. – DOI 10.1007/s00038-009-0014-1 // *Int. J. Public. Health.* – 2009. – № 54, suppl. 1. – P. 106–110.
94. Brooke, E. M. The current and future use of registers in health information systems / E. M. Brooke ; World Health Organization, 1974. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/36936>.
95. Benitha, R. Functional disability and health-related quality of life in South Africans with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / R. Benitha, M. Tikly. – DOI 10.1007/s10067-006-0215-4 // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – № 26 (1). – P. 24–29.
96. Pinto, B. Fatigue and its correlates in Indian patients with systemic lupus erythematosus / B. Pinto, A. Dhooria, S. Grover [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-020-05445-1 // *Clin. Rheumatol.* – 2021. – № 40 (3). – P. 905–911.
97. Bertoli, A. Systemic lupus erythaematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus / A. Bertoli, L. Vilá, J. Reveille, G. Alarcón ; LUMINA study group. – DOI 10.1136/ard.2007.076059 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – № 67 (4). – P. 500–504.
98. Bertsias, G. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics / G. Bertsias, J. P. Ioannidis, J. Boletis [et al.] ; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. – DOI 10.1136/ard.2007.070367 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – № 67 (2). – P. 195–205.
99. Birmingham, D. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare / D. Birmingham, J. Bitter, E. Ndukwe [et al.]. – DOI 10.2215/CJN.03990415 // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – № 11 (1). – P. 47–53.
100. Bjelland, I. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A. A. Dahl, T. T. Haug, D. Neckelmann. – DOI 10.1016/s0022-3999(01)00296-3 // *J. Psychosom. Res.* – 2002 Feb. – № 52 (2). – P. 69–77.
101. Boey, M. L. Clinical and autoantibody correlations in Orientals with systemic lupus erythematosus / M. L. Boey, C. L. Peebles, G. Tsay [et al.]. – DOI 10.1136/ard.47.11.918 // *Ann. Rheum. Dis.* – 1988. – № 47 (11). – P. 918–923.
102. Bokemeyer, B. Cluster-Analyse bei 109 Patienten mit systemischem Lupus erythematosus [Cluster analysis of 109 patients with systemic lupus erythematosus] / B. Bokemeyer, K. Thiele. – DOI 10.1007/BF01733072 // *Klin. Wochenschr.* – 1985. – № 63 (2). – P. 79–83 [German].
103. Boodhoo, K. D. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis / K. D. Boodhoo, S. Liu, X. Zuo. – DOI 10.1097/MD.00000000000004272 // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – № 95 (29). – P. e4272.
104. Boomsma, M. Patients' perceptions of the effects of systemic lupus erythematosus on health, function, income, and interpersonal relationships: a comparison with Wegener's granulomatosis / M. Boomsma, M. Bijl, C. Stegeman [et al.]. – DOI 10.1002/art.10341 // *Arthritis. Rheum.* – 2002. – № 47 (2). – P. 196–201.

105. Borrell, L. Race/ethnicity and all-cause mortality in US adults: revisiting the Hispanic paradox / L. Borrell, E. Lancet. – DOI 10.2105/AJPH.2011.300345 // *Am. J. Public Health.* – 2012. – № 102 (5). – P. 836–843.
106. Bortoluzzi, A. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus / A. Bortoluzzi, C. A. Scirè, S. Bombardieri [et al.]. – DOI: 10.1093/rheumatology/keu384 // *Rheumatology.* – 2015. – Vol. 54, no. 5. – P. 891–898.
107. Bougea, A. A Systematic Review of Peripheral and Central Nervous System Involvement of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren's Syndrome, and Associated Immunological Profiles / A. Bougea, E. Anagnostou, G. Konstantinos [et al.]. – DOI 10.1155/2015/910352 // *Int. J. Chronic. Dis.* – 2015. – № 2015. – P. 910352.
108. Boura, P. Antiphospholipid syndrome in Greece: clinical and immunological study and review of the literature / P. Boura, K. Tselios, P. Skendros, J. Kountouras. – DOI 10.1177/000331970405500409 // *Angiology.* – 2004. – № 55 (4). – P. 421–430.
109. Brito-Zerón, P. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project) / P. Brito-Zerón, N. Acar-Denizli, W. Ng [et al.] ; Sjögren Big Data Consortium // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2018 May-Jun. – № 36, suppl. 112 (3). – P. 102–112.
110. Brown, M. From randomized trials to registry studies: translating data into clinical information / M. Brown, B. Gersh, D. Holmes [et al.]. – DOI 10.1038/npcardio1307 // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – № 5 (10). – P. 613–620
111. Burbelo, P. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? / P. Burbelo, K. Ambatipudi, I. Alevizos. – DOI 10.1016/j.autrev.2014.02.002 // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – № 13 (7). – P. 756–761.
112. Burckhardt, C. Quality of life of women with systemic lupus erythematosus: a comparison with women with rheumatoid arthritis / C. Burckhardt, B. Archenholtz, A. Bjelle // *J. Rheumatol.* – 1993. – № 20 (6). – P. 977–981.
113. Burgos, P. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV) / P. Burgos, G. McGwin, G. Pons-Estel [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2010.131482 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – № 70 (2). – P. 393–394.
114. Camm, A. Strengths and weaknesses of 'real-world' studies involving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / A. Camm, K. Fox. – DOI 10.1136/openhrt-2018-000788 // *Open Heart.* – 2018. – № 5 (1). – P. e000788.
115. Cella, D. Measuring quality of life today: methodological aspects / D. Cella, D. Tulsky // *Oncology (Williston Park).* – 1990. – № 4 (5). – P. 29–38. – № discussion 69.
116. Cella, D. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis / D. Cella, S. Yount, M. Sorensen [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2005. – № 32 (5). – P. 811–819.
117. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in deaths from systemic lupus erythematosus – United States, 1979–1998 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2002. – № 51 (17). – P. 371–374.
118. Cervera, R. 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 / R. Cervera, M. Khamashta, J. Font [et al.] ; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. – DOI 10.1097/01.md.0000091181.93122.55 // *Medicine (Baltimore).* – 2003. – № 82 (5). – P. 299–308.
119. Cervera, R. 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 / R. Cervera, M. Khamashta, J. Font [et al.] // *Medicine (Baltimore).* 1993. – № 72 (2). – P. 113–24.
120. Cervera, R. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe / R. Cervera, M. Khamashta, G. Hughes. – DOI 10.1177/0961203309106831 // *Lupus.* – 2009. – № 18 (10). – P. 869–874.

121. Cervera, R. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients / R. Cervera, J. Piette, J. Font [et al.]. – DOI 10.1002/art.10187 // *Arthritis Rheum.* – 2002. – № 46 (4). – P. 1019–1027.
122. Cervera, R. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients / R. Cervera, J. C. Piette, J. Font [et al.]. – DOI 10.1002/art.10187 // *Arthritis. Rheum* – 2002. – № 46. – P. 1019–1027.
123. Cervera, R. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients / R. Cervera, R. Serrano, G. Pons-Estel [et al.] ; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-204838 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – № 74 (6). – P. 1011–1018.
124. Chae, D. Discrimination and Cumulative Disease Damage Among African American Women With Systemic Lupus Erythematosus / D. Chae, C. Drenkard, T. Lewis, S. Lim. – DOI 10.2105/AJPH.2015.302727 // *Am. J. Public Health.* – 2015. – № 105 (10). – P. 2099–2107.
125. Chan, T. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis / T. Chan, F. Li, C. Tang [et al.] ; Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. – DOI 10.1056/NEJM200010193431604 // *N. Engl. J. Med.* – 2000 Oct 19. – № 343 (16). – P. 1156–1162.
126. Charras, A. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People / A. Charras, E. Smith, C. M. Hedrich – DOI 10.1007/s11926-021-00985-0. – PMID: 33569643. – PMCID: PMC7875946 // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2021 Feb 10. – № 23 (3). – P. 20.
127. Chen, A. Severity of dry eye syndrome is related to anti-dsDNA autoantibody in systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjogren syndrome: A cross-sectional analysis / A. Chen, H. Chen, Y. Hwang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000004218 // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – № 95 (28). – P. e4218.
128. Chen, M. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: a cohort study in North Taiwan / M. Chen, M. Chen, W. Chen [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keq311 // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. – № 50 (4). – P. 768–775.
129. Coit, P. Clinical subgroup clustering analysis in a systemic lupus erythematosus cohort from Western Pennsylvania / P. Coit, L. Ruffalo, A. H. Sawalha. – DOI 10.5152/eurjrheum.2020.21225. – PMID: 34554910 // *Eur. J. Rheumatol.* – 2022 Jan. – № 9 (1). – P. 3–7.
130. Chwalińska-Sadowska, H. Antiphospholipid syndrome (APS) primary (PAPS) and secondary (SAPS) / H. Chwalińska-Sadowska, M. Meissner, M. Wudarski [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2006. – № 115. – P. 401–406.
131. Connelly, K. Asian ethnicity in systemic lupus erythematosus: an Australian perspective / K. Connelly, E. F. Morand, A. Y. Hoi. – DOI: 10.1111/imj.12070 // *Intern. Med. J.* – 2013. – № 43. – P. 618–624.
132. Conti, F. Validation of a disease-specific health-related quality of life measure in adult Italian patients with systemic lupus erythematosus: LupusQoL-IT / F. Conti [et al.] // *Lupus.* – 2014. – Vol. 23. – № 8. – P. 2743–2751.
133. Contis, A. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review / A. Contis, H. Vanquaethem, M. E. Truchetet [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-015-3166-9 // *Clin. Rheumatol.* – 2016 Feb. – № 35 (2). – P. 517–552.
134. Contreras, G. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis / G. Contreras, O. Lenz, V. Pardo [et al.]. – DOI 10.1038/sj.ki.5000243 // *Kidney Int.* – 2006. – № 69 (10). – P. 1846–1851.
135. Cooper, G. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus / G. Cooper, E. Treadwell, E. St. Clair [et al.]. – DOI 10.1002/art.22894 // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 57 (6). – P. 993–999.
136. Cortes-Bergoderi, M. Cardiovascular mortality in Hispanics compared to non-Hispanic whites: a systematic review and meta-analysis of the Hispanic paradox / M. Cortes-Bergoderi, K. Goel, M. Murad [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2013.09.003 // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – № 24 (8). – P. 791–799.

137. Cozzani, E. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects / E. Cozzani, M. Drosera, G. Gasparini, A. Parodi. – DOI 10.1155/2014/321359 // *Autoimmune Dis.* – 2014. – № 2014. – P. 321359.
138. Cutolo, M. Sex hormone adjuvant therapy in rheumatoid arthritis / M. Cutolo. – DOI 10.1016/s0889-857x(05)70174-5 // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2000. – № 26 (4). – P. 881–895.
139. Dammacco, R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview / R. Dammacco // *Clin. Exp. Med.* – 2018. – № 18 (2). – P. 135–149. – DOI 10.1007/s10238-017-0479-9
140. Danchenko, N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. / N. Danchenko, J. A. Satia, M. S. Anthony. – DOI 10.1191/0961203306lu2305xx // *Lupus.* – 2006. – № 15 (5). – P. 308–318.
141. Danowski, A. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus / A. Danowski, M. de Azevedo, J. de Souza Papi, M. Petri. – DOI 10.3899/jrheum.081194 // *J. Rheumatol.* – 2009. – № 36 (6). – P. 1195–1199.
142. De Andrade, F. Neuro-ophthalmologic manifestations in systemic lupus erythematosus / F. De Andrade, G. Guimarães Moreira Balbi, L. Bortoloti de Azevedo [et al.]. – DOI 10.1177/0961203316683265 // *Lupus.* – 2017. – № 26 (5). – P. 522–528.
143. De Laat, B. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5 / B. De Laat, X. Wu, M. van Lummel [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2006-07-030148 // *Blood.* – 2007. – № 109 (4). – P. 1490–1494.
144. Demas, K. Disparities in lupus care and outcomes / K. Demas, K. Costenbader. – DOI 10.1097/BOR.0b013e328323daad // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2009. – № 21 (2). – P. 102–109.
145. Devilliers, H. LupusQoL-FR is valid to assess quality of life in patients with systemic lupus erythematosus / H. Devilliers [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51. – № 10. – P. 1906–1915.
146. Dhir, V. Long-term outcome of lupus nephritis in Asian Indians / V. Dhir, A. Aggarwal, A. Lawrence [et al.]. – DOI 10.1002/acr.21597 // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2012. – № 64 (5). P. 713–720.
147. Dillon, S. Sex chromosome aneuploidies among men with systemic lupus erythematosus / S. Dillon, B. Kurien, S. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaut.2011.10.004 // *J. Autoimmun.* – 2012 May. – № 38 (2-3). – P. J129–34.
148. Djokovic, A. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome / A. Djokovic, L. Stojanovich, M. Kontic [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2014. – № 16 (3). – P. 162–167.
149. Dobkin, P. Psychosocial contributors to mental and physical health in patients with systemic lupus erythematosus / P. Dobkin, P. Fortin, L. Joseph [et al.]. – DOI 10.1002/art.1790110105 // *Arthritis Care Res.* – 1998 Feb. – № 11 (1). – P. 23–31.
150. Dooley, M. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus / M. Dooley, Aranow C., Ginzler E. – DOI 10.1191/0961203304lu2023oa // *Lupus.* – 2004. – № 13 (11). – P. 857–860.
151. Dörner, T. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus / T. Dörner, R. Furie. – DOI 10.1016/S0140-6736(19)30546-X // *Lancet.* – 2019 Jun 8. – № 393 (10188). – P. 2344–2358.
152. Doward, L. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus / L. Doward, S. McKenna, D. Whalley [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2007.086009 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – № 68 (2). – P. 196–200.
153. Drenkard, C. Update on lupus epidemiology: advancing health disparities research through the study of minority populations / C. Drenkard, S. Lim. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000646 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2019. – № 31 (6). – P. 689–696.
154. Du, X. Fatigue of systemic lupus erythematosus in China: contributors and effects on the quality of life / X. Du, Q. Zhao, Y. Zhuang [et al.]. – DOI 10.2147/PPA.S170984 // *Patient. Prefer. Adherence.* – 2018 Sep 6. – № 12. – P. 1729–1735.

155. Durcan, L. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults / L. Durcan, T. O'Dwyer, M. Petri. – DOI 10.1016/S0140-6736(19)30237-5 // *Lancet*. – 2019. – № 393 (10188). – P. 2332–2343.
156. Ehrenstein, M. The occurrence, nature and distribution of flares in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus: a rheumatological view / M. Ehrenstein, S. Conroy, J. Heath [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/34.3.257 // *Br. J. Rheumatol.* – 1995. – № 34 (3). – P. 257–260.
157. El Hasbani, G. Antiphospholipid Antibodies in Inflammatory and Autoimmune Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Beyond Lupus: A Systematic Review of the Available Evidence / G. El Hasbani, M. Viola, S. Sciascia [et al.]. – DOI 10.1007/s40744-020-00273-w // *Rheumatol. Ther.* – 2021. – № 8 (1). – P. 81–94.
158. Engle, E. Learned helplessness in systemic lupus erythematosus: analysis using the Rheumatology Attitudes Index / E. Engle, L. Callahan, T. Pincus, M. Hochberg. – DOI 10.1002/art.1780330220 // *Arthritis Rheum.* – 1990. – № 33 (2). – P. 281–286.
159. Esdaile, J. The relationship of socioeconomic status to subsequent health status in systemic lupus erythematosus / J. Esdaile, J. Sampalis, D. Lacaille, D. Danoff. – DOI 10.1002/art.1780310315 // *Arthritis Rheum.* – 1988. – № 31 (3). – P. 423–427.
160. Etchegaray-Morales, I. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Mexican Lupus Patients Using the LupusQol / I. Etchegaray-Morales, S. Méndez-Martínez, C. Jiménez-Hernández [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0170209 // *PLoS One*. – 2017. – № 12 (1). – P. e0170209.
161. Fanouriakis, A. Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, K. Cheema. – DOI 10.1136/annrheumdis-2020-216924 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – № 79 (6). – P. 713–723.
162. Fanouriakis, A. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, N. Tziolos, G. Bertsias, D. Boumpas. – DOI 10.1136/annrheumdis-2020-218272 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2021. – № 80 (1). – P. 14–25.
163. Fatemi, A. Long-term outcome of biopsy-proven lupus nephritis in Iran / A. Fatemi, M. Kazemi, Z. Sayedbonakdar [et al.]. – DOI 10.1111/1756-185X.12228 // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2013 Dec. – № 16 (6). – P. 739–746.
164. Fayyaz, A. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome / A. Fayyaz, B. T. Kurien, R. H. Scofield. – DOI 10.1016/j.rdc.2016.03.002 // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2016. – № 42 (3). – P. 419–434.
165. Feldman, C. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis* / C. Feldman, L. Hiraki, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/art.37795 // *Rheum.* – 2013. – № 65 (3). – P. 753–763.
166. Feng, M. Clinical features and mortality in Chinese with lupus nephritis and neuropsychiatric lupus: A 124-patient study / M. Feng, J. Lv, S. Fu [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2014 May. – № 19 (5). – P. 414–419.
167. Fernández, M. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE / M. Fernández, G. Alarcón, J. Calvo-Alén [et al.] ; LUMINA Study Group. – DOI 10.1002/art.22672 // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 57 (4). – P. 576–584.
168. Font, J. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center / J. Font, R. Cervera, M. Ramos-Casals [et al.]. – DOI 10.1053/s0049-0172(03)00133-1. – PMID: 14978660 // *Semin Arthritis Rheum.* – 2004 Feb. – № 33 (4). – P. 217–230.
169. Ferucci, E. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007–2009 / E. Ferucci, J. Johnston, J. Gaddy [et al.]. – DOI 10.1002/art.38720 // *Arthritis. Rheumatol.* – 2014. – № 66 (9). – P. 2494–502.
170. Flower, C. The spectrum of neuropsychiatric lupus in a Black Caribbean population: a report of the Barbados National Lupus Registry / C. Flower, I. Hambleton, D. Corbin [et al.]. – DOI 10.1177/0961203317692431 // *Lupus*. – 2017. – № 26 (10). – P. 1034–1041.

171. Flower, C. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry / C. Flower, A. Hennis, I. Hambleton [et al.] ; Barbados National Lupus Registry Group. – DOI 10.1002/acr.21656 // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2012 Aug. – № 64 (8). – P. 1151–1158.

172. Franco, J. The coexistence of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in Colombians / J. Franco, N. Molano-González, M. Rodríguez-Jiménez [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0110242 // *PLoS One*. – 2014. – № 9 (10). – P. e110242.

173. Frangou, E. Gene expression and regulation in systemic lupus erythematosus / E. Frangou, G. Bertias, D. Boumpas. – DOI 10.1111/eci.12130 // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2013. – № 43 (10). – P. 1084–1096.

174. Freedman, B. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1 / B. Freedman, C. Langefeld, K. Andringa [et al.]; Lupus Nephritis-End-Stage Renal Disease Consortium. – DOI 10.1002/art.38220 // *Arthritis Rheumatol.* – 2014 Feb. – № 66 (2). – P. 390–396.

175. Freitas, M. Is HLA class II susceptibility to primary antiphospholipid syndrome different from susceptibility to secondary antiphospholipid syndrome? / M. Freitas, L. da Silva, N. Deghaide [et al.]. – DOI 10.1191/0961203304lu520oa // *Lupus*. – 2004. – № 13 (2). – P. 125–131.

176. Friedman, A. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IV. Factors associated with self-reported functional outcome in a large cohort study. LUMINA Study Group. Lupus in Minority Populations, Nature versus Nurture / A. Friedman, Alarcón G., McGwin G. [et al.]. – DOI 10.1002/1529-0131(199908)12:4<256::aid-art4>3.0.co;2-g // *Arthritis Care Res.* – 1999. – № 12 (4). – P. 256–266.

177. Furie, R. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis / R. Furie, B. Rovin, F. Houssiau [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2001180 // *N. Engl. J. Med.* – 2020 Sep 17. – № 383 (12). – P. 1117–1128.

178. Galindo-Izquierdo, M. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER) / M. Galindo-Izquierdo, E. Rodriguez-Almaraz, J. Pego-Reigosa [et al.] ; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). – DOI 10.1097/MD.0000000000002891 // *Medicine (Baltimore)*. – 2016 Mar. – № 95 (9). – P. e2891.

179. Golder, V. Discordance of patient and physician health status concerns in systemic lupus erythematosus / V. Golder, J. J. Y. Ooi, A. S. Antony [et al.]. – DOI 10.1177/0961203317722412. – PMID: 28764617 // *Lupus*. – 2018 Mar. – № 27 (3). – P. 501–506.

180. George, A. Influence of Education on Disease Activity and Damage in Systemic Lupus Erythematosus: Data From the 1000 Canadian Faces of Lupus / A. George, A. Wong-Pack, C. A. Peschken [et al.] ; 1000 Canadian Faces of Lupus Investigators. – DOI 10.1002/acr.22922 // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2017 Jan. – № 69 (1). – P. 124–132.

181. Gergianaki, I. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece / I. Gergianaki, A. Fanouriakis, A. Repa [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-211206 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – № 76 (12). – P. 1992–2000.

182. Ghazali, W. Slicc damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors / W. Ghazali, S. Daud, N. Mohammad, K. Wong – DOI 10.1097/MD.00000000000012787 // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – № 97 (42). – P. e12787.

183. Giacomelli, R. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management / R. Giacomelli, A. Afeltra, A. Alunno [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2017.07.012 // *Autoimmun. Rev.* – 2017. – № 16 (9). – P. 911–924.

184. Gladman, D. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus

- / D. Gladman, E. Ginzler, C. Goldsmith [et al.]. – DOI 10.1002/art.1780390303 // *Arthritis Rheum.* – 1996 Mar. – № 39 (3). – P. 363–369.
185. Gladman, D. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 / D. Gladman, D. Ibañez, M. B. Urowitz // *J. Rheumatol.* – 2002. – № 29 (2). – P. 288–291.
186. Gladman, D. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison / D. Gladman, C. Goldsmith, M. Urowitz [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000 Feb. – № 27 (2). – P. 373–376.
187. Gladman, D. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus / D. Gladman, M. Urowitz, C. Goldsmith [et al.]. – DOI 10.1002/art.1780400506 // *Arthritis Rheum.* – 1997 May. – № 40 (5). – P. 809–813.
188. Gladman, D. Lack of correlation among the 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life / D. Gladman, M. Urowitz, A. Ong [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1996 May-Jun. – № 14 (3). – P. 305–308.
189. Golder, V. Association of Asian ethnicity with disease activity in SLE: an observational study from the Monash Lupus Clinic / V. Golder, K. Connelly, M. Staples [et al.]. – DOI: 10.1177/0961203313500547 // *Lupus.* – 2013. – № 22. – P. 1425–1430.
190. Gómez-Puerta, J. Racial/Ethnic variation in all-cause mortality among United States medicaid recipients with systemic lupus erythematosus: a Hispanic and asian paradox / J. Gómez-Puerta, M. Barbhैया, H. Guan [et al.]. – DOI 10.1002/art.38981 // *Arthritis Rheumatol.* – 2015 Mar. – № 67 (3). – P. 752–760.
191. Gordon, C. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults / C. Gordon, M. Amissah-Arthur, M. Gayed [et al.] ; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group – DOI 10.1093/rheumatology/kex286 // *Rheumatology (Oxford).* – 2018. – № 57 (1). – P. e1–e45.
192. Grootsholten, C. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist / C. Grootsholten [et al.] // *Quality of life research.* – 2003. – Vol. 12. – № 6. – P. 635–644.
193. Grossman, J. Primary versus secondary antiphospholipid syndrome: is this lupus or not? / J. Grossman. – DOI 10.1007/s11926-004-0023-2 // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2004. – № 6 (6). – P. 445–450.
194. Haarhaus, M. Ofatumumab treatment in lupus nephritis patients / M. Haarhaus, E. Svenungsson, I. Gunnarsson. – DOI 10.1093/ckj/sfw022 // *Clin. Kidney J.* – 2016. – № 9 (4). – P. 552–555.
195. Hakkim, A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis / Hakkim A., Fürnrohr B., Amann K. [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0909927107 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2010. – № 107 (21). – P. 9813–9818.
196. Hamasaki, K. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review / K. Hamasaki, T. Mimura, H. Kanda [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-003-0742-1 // *Clin. Rheumatol.* – 2003. – № 22 (4–5). – P. 355–358.
197. Hanly, J. Mood Disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study / J. Hanly, L. Su, M. Urowitz [et al.]. – DOI 10.1002/art.39111 // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – № 67 (7). – P. 1837–1847.
198. Hanly, J. Management of neuropsychiatric lupus / J. Hanly, M. Harrison. – DOI 10.1016/j.berh.2005.04.003 // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2005. – № 19 (5). – P. 799–821.
199. Hanly, J. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systematic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study / J. Hanly. – DOI 10.1177/096120339700600305 // *Lupus.* – 1997. – № 6 (3). – P. 243–247.
200. Heaton, J. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus / J. Heaton – DOI 10.1136/bmj.1.5120.466 // *Br. Med. J.* – 1959. – № 1 (5120). – P. 466–469.
201. Hersh, A. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. / A. Hersh, L. Trupin, J. Yazdany [et al.]. – DOI 10.1002/acr.20179 // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2010. – № 62 (8). – P. 1152–1159.

202. Heshin-Bekenstein, M. Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus / M. Heshin-Bekenstein, L. Trupin, E. Yelin [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2019.05.010 // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2019. – № 49 (2). – P. 267–272.
203. Heszen-Klemens, I. Doctor-patient interaction, patients' health behavior and effects of treatment. / I. Heszen-Klemens, E. Lapińska. – DOI 10.1016/0277-9536(84)90132-1 // *Soc. Sci. Med.* – 1984. – № 19 (1). – P. 9–18.
204. Hiraki, L. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population / L. Hiraki, C. Feldman, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/art.34472 // *Arthritis Rheum.* – 2012. – № 64 (8). – P. 2669–2676.
205. Hiraki, L. T. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus / L. T. Hiraki, S. M. Benseler, P. N. Tyrrell [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.081141 // *J. Rheumatol.* – 2009. – № 36 (11). – P. 2539–2546.
206. Holland, M. Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus / M. Holland, M. Beresford, B. Feldman [et al.] ; PRINTo and PRCSG Investigators – DOI 10.1002/acr.23531 // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2018. – № 70 (11). – P. 1621–1629.
207. Holloway, L. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance / L. Holloway [et al.] // *Health and quality of life outcomes*. – 2014. – Vol. 12. – P. 116.
208. Hopkinson, N. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients / N. Hopkinson, M. Doherty, R. Powell. – DOI 10.1136/ard.53.10.675 // *Ann. Rheum. Dis.* – 1994. – № 53 (10). – P. 675–680.
209. Hosseini, N. Linguistic validation of the LupusQoL for the assessment of quality of life in Iranian patients with systemic lupus erythematosus / N. Hosseini [et al.] // *International journal of rheumatology*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 151530.
210. Houssiau, F. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide / F. Houssiau, C. Vasconcelos, D. D'Cruz [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2008.102533 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69 (1). – P. 61–64.
211. Hu, W. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy / W. Hu, Y. Chen, S. Wang [et al.]. – DOI 10.2215/CJN.06720615 // *Clin. J. Am. Soc Nephrol.* – 2016. – № 11 (4). – P. 585–592.
212. Huang, J. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan / J. Huang, T. Yao, L. See // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2004. – № 22 (6). – P. 776–780.
213. Inker, L. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD / L. Inker, B. Astor, C. Fox [et al.]. – DOI 10.1053/j.ajkd.2014.01.416 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014 May. – № 63 (5). – P. 713–735.
214. Imran, T. Lupus nephritis: an update / T. Imran, F. Yick, S. Verma [et al.]. – DOI 10.1007/s10157-015-1179-y // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2016. – № 20 (1). – P. 1–13.
215. Isenberg, D. A. From BILAG to BLIPS-disease activity assessment in lupus past, present and future / D. A. Isenberg, C. Gordon; BILAG Group. British Isles Lupus Assessment Group. – DOI 10.1191/096120300672904669 // *Lupus*. – 2000. – № 9 (9). – P. 651–654.
216. Jakes, R. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality / R. Jakes, S. Bae, W. Louthrenoo [et al.]. – DOI 10.1002/acr.20683 // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2012. – № 64 (2). – P. 159–168.
217. Johnson, S. Ethnic variation in disease patterns and health outcomes in systemic lupus erythematosus / S. Johnson, M. Urowitz, D. Ibañez, D. Gladman // *J. Rheumatol.* – 2006. – № 33 (10). – P. 1990–1995.
218. Jolly, M. Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus / M. Jolly, A. Pickard, J. Block [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2011.12.005 // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2012. – № 42 (1). – P. 56–65.

219. Jolly, M. Sex Differences in Quality of Life in Patients With Systemic Lupus Erythematosus / M. Jolly, W. Sequeira, J. Block [et al.]. – DOI 10.1002/acr.23588 // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). – 2019. – № 71 (12). – P. 1647–1652.
220. Jolly, M. Lupus-specific health outcome measure for US patients: the LupusQoL-US version / M. Jolly [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2010. – Vol. 69, № 1. – P. 29–33.
221. Jolly, M. Prospective validation of the lupus impact tracker: a patient-completed tool for clinical practice to evaluate the impact of systemic lupus erythematosus / M. Jolly [et al.] // *Arthritis and rheumatism.* – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 1422–1431.
222. Jolly, M. Education, zip code-based annualized household income, and health outcomes in patients with systemic lupus erythematosus / M. Jolly, R. A. Mikolaitis, N. Shakoor [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.090862 // *J. Rheumatol.* – 2010. – № 37 (6). – P. 1150–1157.
223. Jorge, A. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999–2014) / A. Jorge, N. Lu, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kex412 // *Rheumatology* (Oxford). – 2018. – № 57 (2). – P. 337–344.
224. Jung, J. Elevated Salivary Alpha-Amylase Level, Association Between Depression and Disease Activity, and Stress as a Predictor of Disease Flare in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Case-Control Study / J. Jung, J. Nam, H. Kim, C. Suh. – DOI 10.1097/MD.0000000000001184 // *Medicine* (Baltimore). – 2015. – № 94 (30). – P. e1184.
225. Kamphuis, S. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus / S. Kamphuis, E. Silverman. – DOI 10.1038/nrrheum.2010.121 // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – № 6 (9). – P. 538–546.
226. Kandane-Rathnayake, R. Development of the Asia Pacific Lupus Collaboration cohort / R. Kandane-Rathnayake, V. Golder, W. Louthrenoo [et al.]. – DOI 10.1111/1756-185X.13431 // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2019. – № 22 (3). – P. 425–433.
227. Kapitany, A. Human leukocyte antigen-DRB1 and -DQB1 genotyping in lupus patients with and without antiphospholipid syndrome / A. Kapitany, T. Tarr, A. Gyetvai [et al.]. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2009.04642.x // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – № 1173. – P. 545–551.
228. Karassa, F. The role of FcγRIIA and IIIA polymorphisms in autoimmune diseases / F. Karassa, T. Trikalinos, J. Ioannidis. – DOI 10.1016/j.biopha.2004.04.004 // *Biomed Pharmacother.* – 2004. – № 58 (5). – P. 286–291.
229. Kaslow R. High rate of death caused by systemic lupus erythematosus among U. S. residents of Asian descent / R. Kaslow. – DOI 10.1002/art.1780250409 // *Arthritis Rheum.* – 1982. – № 25 (4). – P. 414–418.
230. Katsicas, M. Russo RAB0905. Relationship between Lower Socioeconomic Level and Outcome Measures in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus / M. Katsicas // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2014. – № 73. – P. 1100.
231. Katz-Agranov, N. The microbiome and systemic lupus erythematosus / N. Katz-Agranov, G. Zandman-Goddard. – DOI 10.1007/s12026-017-8906-2 // *Immunol. Res.* – 2017. – № 65 (2). – P. 432–437.
232. Kiani, A. N. Predictors of self-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus / A. N. Kiani [et al.] // *Rheumatology* (Oxford). – 2013. – Vol. 52, № 9. – P. 1651–1657.
233. Kinev, A. Tissue factor in the antiphospholipid syndrome. / A. Kinev, R. Roubey. – DOI 10.1177/0961203308096662 // *Lupus.* – 2008. – № 17 (10). – P. 952–958.
234. Kirchengast, S. Gender differences in health-related quality of life among healthy aged and old-aged Austrians: cross-sectional analysis / S. Kirchengast, B. Haslinger. – DOI 10.1016/j.genm.2008.07.001 // *Gend. Med.* – 2008. – № 5 (3). – P. 270–278.
235. Klein, S. Sex differences in immune responses / S. Klein, K. Flanagan. – DOI 10.1038/nri.2016.90 // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – № 16 (10). – P. 626–638.
236. Knight, A. Identifying Differences in Risk Factors for Depression and Anxiety in Pediatric Chronic Disease: A Matched Cross-Sectional Study of Youth with Lupus/Mixed Connective Tissue Disease and Their Peers with Diabetes / A. Knight, P. Weiss, K. Morales [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2015.07.048 // *J. Pediatr.* – 2015. – № 167 (6). – P. 1397–1403.e1.

237. Knight, A. Depression and anxiety and their association with healthcare utilization in pediatric lupus and mixed connective tissue disease patients: a cross-sectional study / A. Knight, P. Weiss, K. Morales [et al.]. – DOI 10.1186/1546-0096-12-42 // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2014. – № 12. – P. 42.
238. Knight, J. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates / J. Knight, M. Kaplan. – DOI 10.1097/BOR.0b013e328363eba3 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – № 25 (5). – P. 597–605.
239. Kono, M. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis / M. Kono, S. Yasuda, M. Kato [et al.]. – DOI 10.1177/0961203314536246 // *Lupus.* – 2014. – № 23 (11). – P. 1124–1132.
240. Korbet, S. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome / S. Korbet, M. Schwartz, J. Evans, E. Lewis ; Collaborative Study Group. – DOI 10.1681/ASN.2006090992 // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – № 18 (1). – P. 244–54.
241. Kosinski, M. Qualitative validation of the FACIT-fatigue scale in systemic lupus erythematosus / M. Kosinski, K. Gajria, A. W. Fernandes, D. Cella. – DOI 10.1177/0961203313476360 // *Lupus.* – 2013. – № 22 (5). – P. 422–430.
242. Koskenmies, S. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations / S. Koskenmies, T. Järvinen, P. Onkamo [et al.]. – DOI 10.1177/0961203307087403 // *Lupus.* – 2008. – № 17 (4). – P. 337–347.
243. Kraaij, T. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis / T. Kraaij, T. Huizinga, T. Rabelink, Y. Teng. – DOI 10.1093/rheumatology/keu369 // *Rheumatology (Oxford)*. 2014. – № 53 (11). – P. 2122–2124.
244. Krasselt, M. Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology / M. Krasselt, C. Baerwald – DOI 10.1007/s12016-017-8631-6 // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2019. – № 56 (3). – P. 346–361.
245. Krishnan, E. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US / E. Krishnan, H. B. Hubert. – DOI 10.1136/ard.2005.040907 // *Ann. Rheum Dis.* – 2006. – № 65 (11). – P. 1500–1505.
246. Kuan, W. Lupus organ damage: what is damaged in Asian patients? / W. Kuan, E. Li, L. Tam. – DOI 10.1177/0961203310370050 // *Lupus.* – 2010. – № 19 (12). – P. 1436–1441.
247. Kulczycka, L. Quality of life and socioeconomic factors in Polish patients with systemic lupus erythematosus. / L. Kulczycka, A. Sysa-Jedrzejowska, A. Zalewska-Janowska [et al.]. – DOI 10.1111/j.1468-3083.2008.02784.x // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – № 22 (10). – P. 1218–1226.
248. Kwok, S. New insights into the role of renal resident cells in the pathogenesis of lupus nephritis / S. Kwok, G. Tsokos – DOI 10.3904/kjim.2017.383 // *Korean J. Intern. Med.* – 2018. – № 33 (2). – P. 284–289.
249. Kwon, O. Worse Renal Presentation and Prognosis in Initial-Onset Lupus Nephritis than Early-Onset Lupus Nephritis / O. Kwon, J. Park, S. Lee [et al.]. – DOI 10.3349/ymj.2020.61.11.951 // *Yonsei. Med. J.* – 2020 Nov. – № 61 (11). – P. 951–957.
250. Lai, J. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy–fatigue scale in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus, participating in a clinical trial / J. Lai, J. Beaumont, S. Ogale [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.100799 // *J. Rheumatol.* – 2011. – № 38 (4). – P. 672–679.
251. Lanata, C. Genetic contributions to lupus nephritis in a multi-ethnic cohort of systemic lupus erythematosus patients / C. Lanata, J. Nititham, K. Taylor [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0199003 // *PLoS One.* – 2018. – № 13 (6). – P. e0199003.
252. Larsen, C. Apolipoprotein L1 risk variants associate with systemic lupus erythematosus-associated collapsing glomerulopathy / C. Larsen, M. Beggs, M. Saeed [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.2012121180 // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – № 24. – P. 722–725.
253. Lash, A. Quality of life in systemic lupus erythematosus / A. Lash. – DOI 10.1016/s0897-1897(98)80132-8 // *Appl. Nurs. Res.* – 1998. – № 11 (3). – P. 130–137.
254. Lau, C. The socioeconomic burden of SLE / C. Lau, A. Mak. – DOI 10.1038/nrrheum.2009.106 // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009. – № 5 (7). – P. 400–404.

255. Lee, S. Clinical profile of Chinese patients with systemic lupus erythematosus / S. Lee, C. Li, P. Li. – DOI 10.1177/096120339300200207 // *Lupus*. – 1993. – № 2 (2). – P. 105–109.
256. Lee, T. Sex differences in spontaneous versus induced animal models of autoimmunity / T. Lee, B. Chiang. – DOI 10.1016/j.autrev.2011.11.020 // *Autoimmun Rev.* – 2012. – № 11(6–7). – P. A422–429.
257. Lee, Y. Fcγ receptor IIB and IIIB polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis / Y. Lee, J. Ji, G. Song. – DOI 10.1177/0961203309104020 // *Lupus*. – 2009. – № 18 (8). – P. 727–734.
258. Leong, K. P. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific Quality-Of-Life instrument (SLEQOL) / K. P. Leong [et al.] // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44. – № 10. – P. 1267–1276.
259. Letchumanan, P. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus / P. Letchumanan, H. Ng, L. Lee, J. Thumboo. – DOI 10.1093/rheumatology/ken510 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – № 48 (4). – P. 399–403.
260. Levy, D. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents / D. Levy, S. Kamphuis. – DOI 10.1016/j.pcl.2012.03.007 // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2012. – № 59 (2). – P. 345–364.
261. Li, L. Role of the Fcγ receptor IIIA-V/F158 polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis / L. Li, H. Yuan, H. Pan [et al.]. – DOI 10.3109/03009740903292304 // *Scand. J. Rheumatol.* – 2010. – № 39 (2). – P. 148–154.
262. Li, R. Association of FCGR2A-R/H131 polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus among Asian population: a meta-analysis of 20 studies / R. Li, H. Peng, G. Chen [et al.]. – DOI 10.1007/s00403-014-1483-5 // *Arch. Dermatol. Res.* – 2014. – № 306 (9). – P. 781–791.
263. Li, X. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis / X. Li, H. Ren, Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfr484 // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – № 27 (4). – P. 1467–1472.
264. Li, Y. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23 / Y. Li, K. Zhang, H. Chen [et al.]. – DOI 10.1038/ng.2779 // *Nat. Genet.* – 2013 Nov. – № 45 (11). – P. 1361–1365.
265. Li, Z. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus / Z. Li, D. Xu, Z. Wang [et al.]. – DOI 10.1177/0961203317707825 // *Lupus*. – 2017 Oct. – № 26 (11). – P. 1127–1138.
266. Liang, M. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus / M. Liang, S. Socher, M. Larson, P. Schur. – DOI 10.1002/anr.1780320909 // *Arthritis Rheum.* – 1989. – № 32 (9). – P. 1107–1118.
267. Liestøl, S. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test is associated with thrombotic events in patients with lupus anticoagulants / S. Liestøl, P. M. Sandset, M. C. Mowinckel, F. Wisløff. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2007.02734.x // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – № 5 (11). – P. 2204–2210.
268. Lim, S. Racial Disparities in Mortality Associated with Systemic Lupus Erythematosus – Fulton and DeKalb Counties, Georgia, 2002–2016 / S. Lim, C. Helmick, G. Bao [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm6818a4 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2019 10. – № 68 (18). – P. 419–422.
269. Lim, S. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004: The Georgia Lupus Registry / S. Lim, A. Bayakly, C. Helmick [et al.]. – DOI 10.1002/art.38239 // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – № 66 (2). – P. 357–368.
270. Lotstein, D. Socioeconomic status and health in women with systemic lupus erythematosus / D. Lotstein, M. Ward, T. Bush [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – № 25 (9). – P. 1720–1729.
271. Lu, L. Lupus registries: evolution and challenges / L. Lu, D. Wallace, S. Navarra, M. Weisman. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2008.08.009 // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2010. – № 39 (4). – P. 224–245.
272. Luo, J. European versus Asian differences for the associations between paraoxonase-1 genetic polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus / J. Luo, H. Ren, M. Liu [et al.]. – DOI 10.1111/jcmm.13453 // *J. Cell Mol. Med.* – 2018. – № 22 (3). – P. 1720–1732.

273. Machado Escobar, M. A. Validation of an Argentine version of Lupus Quality of Life questionnaire / M. A. Machado Escobar [et al.] // *Lupus*. – 2016. – Vol. 25, № 14. – P. 1615–1622
274. Mahajan, A. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression / A. Mahajan, J. Amelio, K. Gairy [et al.]. – DOI 10.1177/0961203320932219 // *Lupus*. – 2020. – № 29 (9). – P. 1011–1020.
275. Martin-Gutierrez, L. Stratification of Patients With Sjögren's Syndrome and Patients With Systemic Lupus Erythematosus According to Two Shared Immune Cell Signatures, With Potential Therapeutic Implications / L. Martin-Gutierrez, J., Peng N. L. Thompson [et al.]. – DOI 10.1002/art.41708. – PMID: 33645922 // *Arthritis Rheumatol*. – 2021 Sep. – № 73 (9). – P. 1626–1637.
276. Maningding, E. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence and Time to Onset of Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. The California Lupus Surveillance Project / E. Maningding, M. Dall'Era, L. Trupin [et al.]. – DOI 10.1002/acr.23887 // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2020. – № 72(5). – P. 622–629.
277. Manoussakis, M. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome / M. Manoussakis, C. Georgopoulou, E. Zintzaras [et al.]. – DOI 10.1002/art.20093 // *Arthritis Rheum*. – 2004 Mar. – № 50(3). – P. 882–891.
278. Marai, I. Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease, a new antibody and correlations with clinical manifestations in the Israeli population / I. Marai, Y. Levi, G. Godard, Y. Shoefeld // *Harefuah*. – 2001. – № 140 (6). – P. 495–500, 565.
279. Mariette, X. Primary Sjögren's Syndrome / X. Mariette, L. Criswell. – DOI 10.1056/NEJMcp1702514 // *N. Engl. J. Med*. – 2018 Mar 8. – № 378 (10). – P. 931–939.
280. Matsuyama, T. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases / T. Matsuyama, M. Kuwana, M. Matsumoto [et al.]. – DOI 10.1160/TH08-12-0825 // *Thromb. Haemost.* – 2009. – № 102 (2). – P. 371–378.
281. Mavragani, C. The management of Sjögren's syndrome / C. Mavragani, N. Moutsopoulos, H. Moutsopoulos. – DOI 10.1038/ncprheum0165 // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol*. – 2006. – № 2 (5). – P. 252–261.
282. McCarty, G. A distinctive autoantibody profile in black female patients with lupus nephritis / G. McCarty, J. Harley, M. Reichlin. – DOI 10.1002/art.1780361110 // *Arthritis Rheum*. – 1993. – № 36 (11). – P. 1560–1565.
283. McElhone, K. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus / K. McElhone, J. Abbott, L. S. Teh. – DOI 10.1177/0961203306071710 // *Lupus*. – 2006. – № 15 (10). – P. 633–643
284. McElhone, K. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus / K. McElhone [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2007. – Vol. 57.
285. McElhone, K. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study / K. McElhone [et al.] // *Lupus*. – 2010. – Vol. 19. – № 14. – P. 1640–1647.
286. McElhone, K. The LupusQoL and associations with demographics and clinical measurements in patients with systemic lupus erythematosus / K. McElhone [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2010. – Vol. 37, № 11. – P. 2273–2279.
287. McKinney, E. F. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection / E. F. McKinney, J. C. Lee, D. R. Jayne [et al.]. – DOI 10.1038/nature14468 // *Nature*. – 2015 Jul 30. – № 523 (7562). – P. 612–616
288. Menzies, S. Oral manifestations of lupus / S Menzies, F O'Shea, S Galvin, B. Wynne. – DOI 10.1007/s11845-017-1622-z // *Ir. J. Med. Sci*. – 2018. – № 187 (1). – P. 91–93.
289. Merrill, J. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb,

randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. Merrill, R. Burgos-Vargas, R. Westhovens [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – № 62. – P. 3077–3087.

290. Merrill, J. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial / J. Merrill, C. Neuwelt, D. Wallace [et al.]. – DOI 10.1002/art.27233 // *Arthritis Rheum.* – 2010. – № 62 (1). – P. 222–233.

291. Miyakis, S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M. Lockshin, T. Atsumi [et al.]. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – № 4 (2). – P. 295–306.

292. Mok, C. Epidemiology and survival of systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese / C. Mok. – DOI 10.1177/0961203310388447 // *Lupus.* – 2011. – № 20 (7). – P. 767–771.

293. Mok, C. Prevalence of remission and its effect on damage and quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus / C. Mok, L. Ho, S. Tse, K. Chan. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-210382 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – № 76 (8). – P. 1420–1425.

294. Mok, C. Trend of Survival of a Cohort of Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus Over 25 Years / C. Mok, L. Ho, K. Chan [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2020.00552 // *Front Med. (Lausanne).* – 2020. – № 7. – P. 552.

295. Mok, C. Incidence and predictors of renal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus / C. Mok, S. Tang. – DOI 10.1016/j.amjmed.2004.04.029 // *Am. J. Med.* – 2004. – № 117 (10). – P. 791–795.

296. Mok, C. Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000–2006 / C. Mok, C. To, L. Ho, K. Yu // *J. Rheumatol.* – 2008. – № 35 (10). – P. 1978–1982.

297. Mok, C. Epidemiology and survival of systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese / C. Mok. – DOI 10.1177/0961203310388447 // *Lupus.* – 2011. – № 20 (7). – P. 767–771.

298. Mok, M. Do Asian patients have worse lupus? / M. Mok, W. Li. – DOI 10.1177/0961203310375832 // *Lupus.* – 2010. – № 19 (12). – P. 1384–1390.

299. Mombo, L. Ethnic differences in CD1E, but not CD1A, gene polymorphisms between Sub-Saharan Africans, West Asians and Europeans / L. Mombo, R. Ramasawmy, S. Zertal-Zidani [et al.]. – DOI 10.1016/j.humimm.2018.12.008 // *Hum. Immunol.* – 2019. – № 80 (3). – P. 204–207.

300. Montan, I. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale / I. Montan, B. Löwe, D. Cella [et al.]. – DOI 10.1016/j.jval.2018.03.013 // *Value Health.* – 2018. – № 21 (11). – P. 1313–1321.

301. Moori, M. Nonenzymatic antioxidants in saliva of patients with systemic lupus erythematosus / M. Moori, H. Ghafoori, R. Sariri. – DOI 10.1177/0961203315605368 // *Lupus.* – 2016. – № 25 (3). – P. 265–271.

302. Moroni, G. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis / G. Moroni, S. Quaglini, B. Gallelli [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfm245 // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2007. – № 22 (9). – P. 2531–2539.

303. Morris, D. Genome-wide association meta-analysis in Chinese and European individuals identifies ten new loci associated with systemic lupus erythematosus / D. Morris, Y. Sheng, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/ng.3603 // *Nat. Genet.* – 2016. – № 48 (8). – P. 940–946.

304. Mosca, M. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies / M. Mosca, C. Tani, M. Aringer [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2009.117200 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010 Jul. – № 69 (7). – P. 1269–1274.

305. Moss, K. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone / K. Moss, D. Isenberg. – DOI 10.1093/rheumatology/40.8.863 // *Rheumatology (Oxford).* – 2001 Aug. – № 40 (8). – P. 863–867.

306. Murphy, G. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus / G. Murphy, D. Isenberg – DOI 10.1093/rheumatology/ket160 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – № 52 (12). – P. 2108–2115.
307. Namjou, B. Identification of novel coding mutation in C1qA gene in an African-American pedigree with lupus and C1q deficiency / B. Namjou, M., Keddache D. Fletcher [et al.]. – DOI 10.1177/0961203312443993 // *Lupus*. – 2012 Sep. – № 21 (10). – P. 1113–1118.
308. Nee, R. Survival Disparity of African American Versus Non-African American Patients With ESRD Due to SLE / R. Nee, J. Martinez-Osorio, C. Yuan [et al.]. – DOI 10.1053/j.ajkd.2015.04.011 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2015 Oct. – № 66 (4). – P. 630–637.
309. Nikolopoulos, D. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Attikon' cohort / D. Nikolopoulos, M. Kostopoulou, A. Pieta [et al.]. – DOI 10.1177/0961203320908932 // *Lupus*. – 2020. – № 29 (5). – P. 514–522.
310. Nived, O. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus / O. Nived, A. Jönsen, A. Bengtsson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2002. – № 29 (7). – P. 1398–400.
311. Nossent, J. Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjögren's syndrome / J. Nossent, A. Swaak. – DOI 10.1191/096120398678920046 // *Lupus*. – 1998. – № 7 (4). – P. 231–234.
312. Oertelt-Prigione, S. The influence of sex and gender on the immune response / S. Oertelt-Prigione, – DOI 10.1016/j.autrev.2011.11.022 // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – № 11 (6-7). – P. A479–485.
313. Oku, K. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety / K. Oku, T. Atsumi – DOI 10.1080/14397595.2018.1494239. – PMID: 29947275 // *Mod. Rheumatol.* – 2018. – № 28 (5). – P. 758–765.
314. Ong, C. Ethnicity and lupus nephritis: an Australian single centre study / C. Ong, K. Nicholls, G. Becker. – DOI 10.1111/j.1445-5994.2009.02159.x // *Intern. Med. J.* – 2011. – № 41 (3). – P. 270–278.
315. Orbai, A. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus / A. Orbai, L. Truedsson, G. Sturfelt [et al.]. – DOI 10.1177/0961203314547791 // *Lupus*. – 2015. – № 24 (1). – P. 42–49.
316. Osio-Salido, E. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia / E. Osio-Salido, H. Manapat-Reyes. – DOI 10.1177/0961203310374305 // *Lupus*. – 2010. – № 19 (12). – P. 1365–1373.
317. Ostensen, M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / M. Ostensen. – DOI 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07630.x // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – № 876. – P. 131–144.
318. Palagini, L. Poor sleep quality in systemic lupus erythematosus: does it depend on depressive symptoms? / L. Palagini, C. Tani, R. Bruno [et al.]. – DOI 10.1177/0961203314540762 // *Lupus*. – 2014. – № 23 (13). – P. 1350–1357.
319. Pamuk, O. Validity and reliability of the Lupus QoL index in Turkish systemic lupus erythematosus patients / O. Pamuk [et al.] // *Lupus*. – 2015. – Vol. 24, № 8. – P. 816–821.
320. Pang, Y. Anti-C1q autoantibodies from active lupus nephritis patients could inhibit the clearance of apoptotic cells and complement classical pathway activation mediated by C1q in vitro / Y. Pang, X. Yang, Y. Yu. Song, M. Zhao. – DOI 10.1016/j.imbio.2014.07.004 // *Immunobiology*. – 2014. – № 219 (12). – P. 980–989.
321. Panopalis, P. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus / P. Panopalis, J. Yazdany, J. Gillis [et al.]. – DOI 10.1002/art.24063 // *Arthritis Rheum.* – 2008. – № 59 (12). – P. 1788–1795.
322. Parikh, S. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020 / S. Parikh, S. Almaani, S. Brodsky, B. Rovin. – DOI 10.1053/j.ajkd.2019.10.017 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2020. – № 76 (2). – P. 265–281.
323. Patel, R. The epidemiology of Sjögren's syndrome / R. Patel, A. Shahane. – DOI 10.2147/CLEP.S47399 // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – № 6. – P. 247–255.

324. Pattanashetti, N. Effect of Thrombotic Microangiopathy on Clinical Outcomes in Indian Patients With Lupus Nephritis / N. Pattanashetti, H. Anakutti, R. Ramachandran [et al.]. – DOI 10.1016/j.ekir.2017.04.008 // *Kidney Int. Rep.* – 2017 Apr 27. – № 2 (5). – P. 844–849.
325. Peng, S. Antinuclear antibodies / S. Peng, J. Craft, R. Budd [et al.] // Firestein, G. S. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Vol. 1, Chapter 55 / G. S. Firestein, R. Budd, S. E. Gabriel [et al.] editors. – 10th ed. – Philadelphia, PA : Elsevier Health Sciences, 2016.
326. Perl, A. Molecular mimicry and immunomodulation by the HRES-1 endogenous retrovirus in SLE / A. Perl, G. Nagy, A. Koncz [et al.]. – DOI 10.1080/08916930802024764 // *Autoimmunity.* – 2008. – № 41 (4). – P. 287–297.
327. Peschken, C. The 1000 Canadian faces of lupus: determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort / C. Peschken, S. Katz, E. Silverman [et al.] ; Canadian Network for Improved Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus (CaNIOS). – DOI 10.3899/jrheum.080912 // *J. Rheumatol.* – 2009. – № 36 (6). – P. 1200–1208.
328. Petri, M. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Petri, A. Orbai, G. Alarcón [et al.]. – DOI 10.1002/art.34473. – PMID: 22553077. – PMCID: PMC3409311 // *Arthritis Rheum.* – 2012. – № 64 (8). – P. 2677–2686.
329. Petri, M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus / M. Petri – DOI 10.1177/0961203308090026 // *Lupus.* – 2008. – № 17 (5). – P. 412–415.
330. Petri, M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials / M. Petri, J. Buyon, M. Kim. – DOI 10.1191/096120399680411281 // *Lupus.* – 1999. – № 8 (8). – P. 685–691
331. Petri, M. Assessments of fatigue and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus enrolled in the Phase 2 clinical trial with blisibimod / M. Petri, R. Martin, M. Scheinberg, R. Furie. – DOI 10.1177/0961203316654767 // *Lupus.* – 2017. – № 26 (1). – P. 27–37.
332. Pierangeli, S. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia / S. Pierangeli, G. Girardi, M. Vega-Ostertag [et al.]. – DOI 10.1002/art.21157 // *Arthritis Rheum.* – 2005. – № 52 (7). – P. 2120–2124.
333. Pilgaard, T. Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis – Results of a cross-sectional study / T. Pilgaard, L. Hagelund, S. Stallknecht [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0218831 // *PLoS One.* – 2019. – № 14 (6). – P. e0218831.
334. Pinto, B. Fatigue and its correlates in Indian patients with systemic lupus erythematosus / B. Pinto, A. Dhooria, S. Grover [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-020-05445-1 // *Clin. Rheumatol.* – 2021. – № 40 (3). – P. 905–911.
335. Piper, B. F. Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness / B. F. Piper. – PA, USA : WB Saunders, 1993. – P. 279–302.
336. Pivovarova, A. Thrombotic Microangiopathy among Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus in the United States / A. Pivovarova, C. Thongprayoon, P. Hansrivijit [et al.]. – DOI 10.3390/diseases9010003 // *Diseases.* – 2020. – № 9 (1). – P. 3.
337. Pons-Estel, B. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics" / B. Pons-Estel, L. Catoggio, M. Cardiel [et al.] ; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). – DOI 10.1097/01.md.0000104742.42401.e2 // *Medicine (Baltimore).* – 2004 Jan. – № 83 (1). – P. 1–17.
338. Pons-Estel, G. Epidemiology of systemic lupus erythematosus / G. Pons-Estel, M. Ugarte-Gil, G. Alarcón. – DOI 10.1080/1744666X.2017.1327352 // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2017. – № 13 (8). – P. 799–814.
339. Pons-Estel, G. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus / G. Pons-Estel, G Alarcón, L. Scofield [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2008.10.007. – PMID: 19136143 // *Semin Arthritis Rheum.* – 2010. – № 39 (4). – P. 257–268.
340. Pons-Estel, G. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus / G. Pons-Estel, L. Andreoli, F. Scanzi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaut.2016.10.004 // *J. Autoimmun.* – 2017. – № 76. – P. 10–20.

341. Poole, J. Comparison of a self-report and performance-based test of disability in people with systemic lupus erythematosus / J. Poole, G. Atanasoff, J. Pelsor, W. Sibbitt. – DOI 10.1080/09638280500264691 // *Disabil. Rehabil.* – 2006. – № 28 (10). – P. 653–658.
342. Portis, J. Perspectives on the role of endogenous human retroviruses in autoimmune diseases. / J. Portis. – DOI 10.1006/viro.2002.1388 // *Virology.* – 2002 A. – № 296 (1). – P. 1–5.
343. Pryce, C. Depression in Autoimmune Diseases / C. Pryce, A. Fontana. – DOI 10.1007/7854_2016_7 // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* – 2017. – № 31. – P. 139–154.
344. Psianou, K. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome / K. Psianou, I. Panagoulas, A. Papanastasiou [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2018.05.005 // *Autoimmun. Rev.* – 2018. – № 17 (10). – P. 1053–1064.
345. Qin, R. Oral mucosa biology and salivary biomarkers / R. Qin, A. Steel, N. Fazel. – DOI 10.1016/j.clinidematol.2017.06.005 // *Clin. Dermatol.* – 2017. – № 35 (5). – P. 477–483.
346. Radin, M. Quality of life measures in Systemic Lupus Erythematosus: A systematic review / M. Radin, G. El Hasbani, A. Barinotti [et al.]. – DOI 10.4081/reumatismo.2021.1447. – PMID: 35130683 // *Reumatismo.* – 2022 Feb 7. – № 73 (4).
347. Ramos, P. Variable association of reactive intermediate genes with systemic lupus erythematosus in populations with different African ancestry / P. Ramos, J. Oates, D. Kamen [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.120989 // *J. Rheumatol.* – 2013. – № 40 (6). – P. 842–849.
348. Rand, J. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism / J. Rand, X. Wu, H. Andree [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM199707173370303 // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – № 337 (3). – P. 154–160.
349. Rand, J. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay / J. Rand, X. Wu, A. Quinn [et al.]. – DOI 10.1016/S0002-9440(10)63479-7 // *Am. J. Pathol.* – 2003. – № 163 (3). – P. 1193–1200.
350. Rand, J. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome / J. Rand, X. Wu, A. Quinn, D. Taatjes. – DOI 10.1177/0961203308095029 // *Lupus.* – 2008. – № 17 (10). – P. 922–930.
351. Reddy, V. Optimising B-cell depletion in autoimmune disease: is obinutuzumab the answer? / V. Reddy, L. Dahal, M. Cragg, M. Leandro. – DOI 10.1016/j.drudis.2016.06.009 // *Drug. Discov. Today.* – 2016. – № 21 (8). – P. 1330–1338.
352. Redmond, C. Lupus Cohorts. / C. Redmond, O., Pamuk S. A. Hasni. – DOI 10.1016/j.rdc.2021.04.009 // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2021. – № 47 (3). – P. 457–479.
353. Ramírez Sepúlveda, J. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus / J. Ramírez Sepúlveda, K. Bolin, J. Mofors [et al.]. – DOI 10.1186/s13293-019-0274-2 // *Biol. Sex.Differ.* – 2019 Dec 16. – № 10 (1). – P. 60.
354. Rees, F. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies / F. Rees, M. Doherty, M. J. Grainge [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kex260 // *Rheumatology (Oxford).* – 2017. – № 56 (11). – P. 1945–1961.
355. Richman, I. European population substructure correlates with systemic lupus erythematosus endophenotypes in North Americans of European descent / I. Richman, S. Chung, K. Taylor [et al.]. – DOI 10.1038/gene.2009.80 // *Genes Immun.* – 2010. – № 11 (6). – P. 515–521.
356. Rinaldi, S. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age / S. Rinaldi [et al.] // *Rheumatology.* – 2004. – Vol. 43, № 12. – P. 1574–1579.
357. Riveros Frutos, A. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort / A. Riveros Frutos, I. Casas, I. Rúa-Figueroa [et al.] ; RELESSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). – DOI 10.1177/0961203316673728 // *Lupus.* 2017. – № 26 (7). – P. 698–706.

358. Rivest, C. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus / C. Rivest, R. Lew, P. Welsing [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – № 27(3). – P. 680–684.
359. Roter, D. Studies of doctor-patient interaction / D Roter, J. Hall. – DOI 10.1146/annurev.pu.10.050189.001115 // *Annu. Rev. Public Health.* – 1989. – № 10. – P. 163–180.
360. Rothfield, N. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. / N. Rothfield, R. Sontheimer, M. Bernstein. – DOI 10.1016/j.clinidematol.2006.07.014 // *Clin. Dermatol.* – 2006. – № 24 (5). – P. 348–362.
361. Rovin, B. Glomerular disease: Lupus nephritis treatment: are we beyond cyclophosphamide? / B. Rovin. – DOI 10.1038/nrneph.2009.130 // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2009 Sep. – № 5 (9). – P. 492–494.
362. Rúa-Figueroa, I. Comorbidities in Patients With Primary Sjögren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Comparative Registries-Based Study / I. Rúa-Figueroa, M. Fernández Castro, J. Andreu [et al.] ; Sjogrenser and Relesser Researchers and EAS-SER Group. – DOI 10.1002/acr.23015 // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2017 Jan. – № 69 (1). – P. 38–45.
363. Ruiz-Narvaez, E. MHC region and risk of systemic lupus erythematosus in African American women / E. Ruiz-Narvaez, P. Fraser, J. Palmer [et al.]. – DOI 10.1007/s00439-011-1045-2 // *Hum. Genet.* – 2011 Dec. – № 130 (6). – P. 807–815.
364. Sakiani, S. Gonadal steroids and humoral immunity / S. Sakiani, N. Olsen, W. Kovacs. – DOI 10.1038/nrendo.2012.206 // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – № 9 (1). – P. 56–62.
365. Salmon, J. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans / J. Salmon, S. Millard, L. Schachter [et al.]. – DOI 10.1172/JCI118552 // *J. Clin. Invest.* – 1996. – № 97 (5). – P. 1348–1354.
366. Samanta, A. High prevalence of systemic disease and mortality in Asian subjects with systemic lupus erythematosus. / A. Samanta, J. Feehally, S. Roy [et al.]. – DOI 10.1136/ard.50.7.490 // *Ann. Rheum. Dis.* – 1991. – № 50 (7). – P. 490–492.
367. Sánchez, E. Identification of novel genetic susceptibility loci in African American lupus patients in a candidate gene association study / E Sánchez., M. Comeau, B. Freedman [et al.]. – DOI 10.1002/art.30563 // *Arthritis Rheum.* – 2011 Nov. – № 63 (11). – P. 3493–3501.
368. Sandhya, P. Update on Pathogenesis of Sjogren's Syndrome / P. Sandhya, B. Kurien, D. Danda, R. Scofield. – DOI 10.2174/1573397112666160714164149 // *Curr. Rheumatol. Rev.* – 2017. – № 13 (1). – P. 5–22.
369. Sieiro Santos, C. Polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus: secondary Sjogren syndrome / C. Sieiro Santos, C. Moriano Morales, C. Álvarez Castro, E. Díez Alvarez. – DOI 10.1007/s00393-021-01051-x // *Z. Rheumatol.* – 2021 [English].
370. Saracino, A. Kidney disease associated with primary antiphospholipid syndrome: clinical signs and histopathological features in an case experience of five cases / A. Saracino, A. Ramunni, G. Pannarale, P. Coratelli. – DOI 10.5414/cnp63471 // *Clin. Nephrol.* – 2005. – № 63 (6). – P. 471–476.
371. Schiffenbauer, J. Randomized controlled trials in systemic lupus erythematosus: what has been done and what do we need to do? / J. Schiffenbauer, L. S. Simon – DOI 10.1191/0961203303lu1033oa // *Lupus.* – 2004. – № 13 (5). – P. 398–405.
372. Singh, S. Lupus nephritis / S. Singh, R. Saxena. – DOI 10.1097/MAJ.0b013e3181907b3d // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – № 337 (6). – P. 451–460.
373. Schultz, A. Lupus Survey Finds Gap in Communication / A. Schultz // *The Rheumatologist.* – May 2012. – URL: <http://www.therheumatologist.org/details/article/2041573>.
374. Schwartzman-Morris, J. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis / J. Schwartzman-Morris, C. Putterman. – DOI 10.1155/2012/604892 // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – № 2012. – P. 604892.
375. Sciascia, S. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. / S. Sciascia, M. J. Cuadrado, M. Khamashta, D. Roccatello. – DOI 10.1038/nrneph.2014.38 // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2014. – № 10 (5). – P. 279–289.

376. Seawell, A. Psychosocial research on systemic lupus erythematosus: a literature review / A. Seawell, S. Danoff-Burg. – DOI 10.1191/0961203304lu1083rr // *Lupus*. – 2004. – № 13 (12). – P. 891–899.
377. Sedzimirska, M. Variants of SLE--a statistical approach for discrimination of a group of SLE cases into different subgroups sharing symptomatology. A pilot study / M. Sedzimirska, A. Jacak, C. Laba [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 1991. – № 39 (4). – P. 397–404.
378. See, L. Sex- and age-specific incidence of autoimmune rheumatic diseases in the Chinese population: a Taiwan population-based study / L. See, C. Kuo, I. Chou [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2013.06.001 // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2013. – № 43 (3). – P. 381–386.
379. Segura, B. Damage accrual and mortality over long-term follow-up in 300 patients with systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic British cohort / B. Segura, B. Bernstein, T. McDonnell [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kez292 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2020 Mar 1. – № 59 (3). – P. 524–533.
380. Sekigawa, I. Systemic lupus erythematosus and human endogenous retroviruses / I. Sekigawa, H. Ogasawara, T. Naito [et al.]. – DOI 10.3109/s10165-002-0208-3 // *Mod. Rheumatol.* – 2003. – № 13 (2). – P. 107–113.
381. Seligman, V. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis / V. Seligman, R. Lum, J. Olson [et al.]. – DOI 10.1016/s0002-9343(02)01118-x // *Am. J. Med.* – 2002 Jun 15. – № 112 (9). – P. 726–729.
382. Seror, R. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. / R. Seror, P. Ravnaud, S. Bowman [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2009.110619 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69 (6). – P. 1103–1109.
383. Shayakul, C. Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients / C. Shayakul, L. Ong-aj-yooth, P. Chirawong [et al.]. – DOI 10.1016/0272-6386(95)90650-9 // *Am. J. Kidney Dis.* – 1995. – № 26 (2). – P. 300–307.
384. Shen, B. The quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and psychiatric disorders: a path analysis / B. Shen, G. Feng, W. Tang [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2014 Jan-Feb. – № 32 (1). – P. 101–107.
385. Shi, Y. Relationship between disease activity, organ damage and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis / Y. Shi, M. Li, L. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2020.102691 // *Autoimmun. Rev.* – 2021. – № 20 (1). – P. 102691.
386. Shoenfeld, Y. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? / Y. Shoenfeld, P. Meroni, E. Toubi. – DOI 10.1097/BOR.0b013e32832effdd // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2009. – № 21 (5). – P. 495–500.
387. Silpa-archa, S. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus / S. Silpa-archa, J. Lee, C. Foster. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2015-306629 // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016 Jan. – № 100 (1). – P. 135–141.
388. Simard, J. Systemic lupus erythematosus prevalence in Sweden in 2010: what do national registers say? / J. Simard, C. Sjöwall, L. Rönnblom [et al.]. – DOI 10.1002/acr.22355 // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2014 Nov. – № 66 (11). – P. 1710–1717.
389. Sisó, A. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center / A. Sisó, M. Ramos-Casals, A. Bové [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0b013e3181f27e8f // *Medicine (Baltimore)*. – 2010. – № 89 (5). – P. 300–307.
390. Soltész, P. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. / P. Soltész, K. Veres, G. Lakos [et al.]. – DOI 10.1191/0961203303lu339oa // *Lupus*. – 2003. – № 12 (4). – P. 302–307.
391. Somers, E. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program / E. Somers, W. Marder, P. Cagnoli [et al.]. – DOI 10.1002/art.38238 // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – № 66 (2). – P. 369–378.
392. Song, D. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis / D. Song, L. Wu, F. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/ar4142 // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – № 15 (1). – P. R12.

393. Stenszky, V. Heterogeneity of systemic lupus erythematosus elucidated by cluster analysis. The influence of HLA. / V. Stenszky, L. Kozma, G. Szegedi [et al.]. – DOI 10.1111/j.1744-313x.1986.tb01117.x // *J. Immunogenet.* – 1986. – № 13 (4). – P. 327–340.
394. Sterling, K. Patient-reported fatigue and its impact on patients with systemic lupus erythematosus / K. Sterling, K. Gallop, P. Swinburn [et al.]. – DOI 10.1177/0961203313511554 // *Lupus.* – 2014. – № 23 (2). – P. 124–132.
395. Stojanovich, L. Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome / L. Stojanovich, M. Kontic, D. Smiljanic [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – № 31 (5). – P. 756–760.
396. Stoll, T. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus / T. Stoll, C. Gordon, B. Seifert [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1997. – № 24 (8). – P. 1608–1614.
397. Stoll, T. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus / T. Stoll, B. Seifert, D. Isenberg. – DOI 10.1093/rheumatology/35.3.248 // *Br. J. Rheumatol.* – 1996. – № 35 (3). – P. 248–254.
398. Strand, V. Long-Term Impact of Belimumab on Health-Related Quality of Life and Fatigue in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Six Years of Treatment. / V. Strand, P. Berry, X. Lin [et al.]. – DOI 10.1002/acr.23788 // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2019. – № 71 (6). – P. 829–838.
399. Sukara, G. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus treated with rituximab: case report and a review of the literature / G. Sukara, M. Baresic, M. Sentic [et al.] // *Acta Reumatol. Port.* – 2015. – № 40 (2). – P. 169–175.
400. Sule, S. Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus / S. Sule, M. Petri. – DOI 10.1177/0961203306070008 // *Lupus.* – 2006. – № 15 (11). – P. 720–723.
401. Sung, Y. Assessment of damage in Korean patients with systemic lupus erythematosus / Y. Sung, N. Hur, J. Sinskey [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – № 34 (5). – P. 987–991.
402. Sutcliffe, N. Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus / N. Sutcliffe, A. Clarke, C. Levinton [et al.] // *J. Rheumatol.* – № 26 (11). – P. 2352–2356.
403. Swaak, A. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation / A. Swaak, H. van den Brink, R. Smeenk [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/38.10.953. – PMID: 10534545 // *Rheumatology (Oxford).* – 1999. – № 38 (10). – P. 953–958.
404. Tani, C. Imaging of joints in systemic lupus erythematosus / C. Tani, L. Carli, C. Stagnaro [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2018. – № 36, suppl. 114 (5). – P. 68–73.
405. Taraborelli, M. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study / M. Taraborelli, R. Reggia, F. Dall'Ara [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.161364 // *J. Rheumatol.* – 2017. – № 44 (8). – P. 1165–1172.
406. Tarr, T. Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus / T. Tarr, G. Lakos, H. Bhattoa, [et al.]. – DOI 10.1177/0961203307077993 // *Lupus.* – 2007. – № 16 (5). – P. 324–328.
407. Tay, S. Active disease is independently associated with more severe anxiety rather than depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. / S. Tay, P. Cheung, A. Mak. – DOI 10.1177/0961203315591026 // *Lupus.* – 2015. – № 24 (13). – P. 1392–1399.
408. Tektonidou, M. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment / M. Tektonidou. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01181 // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 1181.
409. Tektonidou, M. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016 / M. Tektonidou, L. Lewandowski, J. Hu [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-211663 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – № 76 (12). – P. 2009–2016.
410. Thorlaciuc, G. An update on the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome / G. Thorlaciuc, M., Wahren-Herlenius L. Rönnblom. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000524 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2018. – № 30 (5). – P. 471–481.

411. Thumboo, J. Initial construct cross-cultural validation of the Short Form 36 for quality of life assessment of systemic lupus erythematosus patients in Singapore / J. Thumboo, K. Fong, T. Ng [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singap.* – 1997. – № 26 (3). – P. 282–284.
412. Thumboo, J. A comparative study of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in Caucasians in Rochester, Minnesota, and Chinese in Singapore, from 1980 to 1992 / J. Thumboo, K. Uramoto, W. O'Fallon [et al.]. – DOI 10.1002/1529-0131(200112)45:6<494::aid-art374>3.0.co;2-m // *Arthritis Rheum.* – 2001. – № 45 (6). – P. 494–500.
413. Thumboo, J. Validation of the Chinese SF-36 for quality of life assessment in patients with systemic lupus erythematosus / J. Thumboo [et al.] // *Lupus.* – 2000. – Vol. 9, № 9. – P. 7708–7712.
414. Tincani, A. The interplay between the antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus / A. Tincani, L. Andreoli, C. Chighizola, P. Meroni. – DOI 10.1080/08916930902827918 // *Autoimmunity.* – 2009. – № 42 (4). – P. 257–259.
415. To, C. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis / C. To, C. Mok, S. Tang [et al.]. – DOI 10.1177/0961203309345767 // *Lupus.* – 2009. – № 18 (14). – P. 1267–1275.
416. Tokano, Y. The relationship between initial clinical manifestation and long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus / Y. Tokano, S. Morimoto, H. Amano [et al.]. – DOI 10.1007/s10165-005-0411-0 // *Mod. Rheumatol.* – 2005. – № 15 (4). – P. 275–282.
417. Toro-Domínguez, D. Shared signatures between rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome uncovered through gene expression meta-analysis / D. Toro-Domínguez, P. Carmona-Sáez, M. Alarcón-Riquelme. – DOI 10.1186/s13075-014-0489-x // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – № 16 (6). – P. 489.
418. Touma, Z. Is there an advantage over SF-36 with a quality of life measure that is specific to systemic lupus erythematosus? / Z. Touma [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.110007 // *The Journal of rheumatology.* – 2011 Sep. – Vol. 38, № 9. – P. 1898–1905.
419. Trindade, V. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus / V. Trindade, M. Carneiro-Sampaio, E. Bonfa, C. Silva. – DOI 10.1007/s40272-021-00457-z // *Paediatr Drugs.* – 2021. – № 23 (4). – P. 331–347.
420. Tselios, K. Optimal Monitoring For Coronary Heart Disease Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review / K. Tselios, B. J. Sheane, D. Gladman, M. Urowitz. – DOI 10.3899/jrheum.150460 // *J. Rheumatol.* – 2016. – № 43 (1). – P. 54–65.
421. Ugarte-Gil, M. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: a systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. / M. Ugarte-Gil, A. Mak, J. Leong [et al.]. – DOI 10.1136/lupus-2021-000590 // *Lupus Sci. Med.* – 2021. – № 8 (1). – P. e000590.
422. Unterman, A. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis / A. Unterman, J. Nolte, M. Boaz [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001 // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2011. – № 41 (1). – P. 1–11.
423. Uppal, S. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study / S. Uppal, S. Hayat, R. Raghupathy. – DOI 10.1177/0961203309102557 // *Lupus.* – 2009. – № 18 (8). – P. 690–697.
424. Urbanus, R. Platelets and the antiphospholipid syndrome / R. Urbanus, R. Derksen, P. de Groot. – DOI 10.1177/0961203308096344 // *Lupus.* – 2008. – № 17 (10). – P. 888–894.
425. Urowitz, M., Bookman A., Koehler B. [et al.] The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus / M. Urowitz, A. Bookman, B. Koehler [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9343(76)90431-9 // *Am. J. Med.* – 1976. – № 60 (2). – P. 221–225.
426. Urowitz, M., Gladman D., Ibañez D. [et al.] Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort / M. Urowitz, D. Gladman, D. Ibañez [et al.]. – DOI 10.1002/acr.20648 // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. – № 64 (1). – P. 132–7.
427. Urowitz, M. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus / M. Urowitz [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken).* – 2014. – Vol. 66, № 9. – P. 1374–1379.

428. Urrestarazú, A. Lupus Nephritis in Males: Clinical Features, Course, and Prognostic Factors for End-Stage Renal Disease / A. Urrestarazú, G. Otatti, R. Silvariño [et al.]. – DOI 10.1016/j.ekir.2017.05.011 // *Kidney Int. Rep.* – 2017. – № 2 (5). – P. 905–912.
429. Uthman, I. Antiphospholipid syndrome and the kidneys / I. Uthman, M. Khamashta. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2006.01.001 // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2006. – № 35 (6). – P. 360–367.
430. Utset, T. Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestations in disabled patients with systemic lupus erythematosus / T. Utset, J. Fink, N. Doninger // *J. Rheumatol.* – 2006. – № 33 (3). – P. 531–538.
431. van Vollenhoven, R. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force / R. van Vollenhoven, M. Mosca, G. Bertias [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-05139 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – № 73 (6). – P. 958–967.
432. Vanoni, F. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review / F. Vanoni, S. Lava, E. Fossali [et al.]. – DOI 10.1007/s12016-017-8653-0 // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2017. – № 53 (3). – P. 469–476.
433. Vianna, J. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients / J. Vianna, M. Khamashta, J. Ordi-Ros [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9343(94)90108-2 // *Am. J. Med.* – 1994. – № 96 (1). – P. 3–9.
434. Villa-Blanco, I. Utilizing registries in systemic lupus erythematosus clinical research / I. Villa-Blanco, J. Calvo-Alén. – DOI 10.1586/eci.12.20 // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2012. – № 8 (4). – P. 353–360.
435. Vina, E. Perceptions of racism in healthcare among patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study / E. Vina, L. Hausmann, T. Utset [et al.]. – DOI 10.1136/lupus-2015-000110. – PMID: 26322238 // *Lupus Sci. Med.* – 2015. – № 2 (1). – P. e000110.
436. Waitzkin, H. Doctor-patient communication. Clinical implications of social scientific research / H. Waitzkin. – DOI 10.1001/jama.252.17.2441 // *JAMA.* – 1984. – № 252 (17). – P. 2441–2446.
437. Wang, C. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus / C. Wang, N. Mayo, P. Fortin // *J. Rheumatol.* – 2001. – № 28 (3). – P. 525–532.
438. Wang, S. Validity of LupusQoL-China for the assessment of health related quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus / S. Wang, B. Wu, L. Leng [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0063795 // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (5). – P. e63795.
439. Ward, M. Education level and mortality in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence of underascertainment of deaths due to SLE in ethnic minorities with low education levels / M. Ward – DOI 10.1002/art.20526 // *Arthritis Rheum.* – 2004. – № 51 (4). – P. 616–24.
440. Weber, M. Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus-like disease: primary or secondary antiphospholipid syndrome? / M. Weber, G. Hayem, M. De Bandt [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – № 26 (10). – P. 2131–2136.
441. Weening, J. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited / J. Weening, V. D'Agati, M. Schwartz [et al.] ; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. – DOI 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x // *Kidney Int.* – 2004. – № 65 (2). – P. 521–530.
442. Weinstein, A. A Review of Complement Activation in SLE / A. Weinstein, R. Alexander, D. Zack. – DOI 10.1007/s11926-021-00984-1 // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2021 Feb. – № 23 (3). – P. 16.
443. Wiginton, K. Illness representations: mapping the experience of lupus / K. Wiginton. – DOI 10.1177/109019819902600403 // *Health Educ. Behav.* – 1999 Aug. – № 26 (4). – P. 443–453.
444. Wild, D. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation / D. Wild, A. Grove, M. Martin [et al.] ; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. – DOI 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x // *Value Health.* – 2005. – № 8 (2). – P. 94–104.

445. Williams, E. I too, am America: a review of research on systemic lupus erythematosus in African-Americans / E. Williams, L. Bruner, A. Adkins [et al.]. – DOI 10.1136/lupus-2015-000144 // *Lupus Sci. Med.* – 2016 Aug 24. – № 3 (1). – P. e000144.
446. Wise, L. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents / L. Wise, W. Stohl. – DOI 10.3389/fmed.2020.00303 // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2020. – № 7. – P. 303.
447. Wolfe, F. EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia / F. Wolfe, K. Michaud, T. Li, R. Katz. – DOI 10.3899/jrheum.090778 // *J. Rheumatol.* – 2010. – № 37 (2). – P. 296–304.
448. Wu, C. Clinical Features and Survival of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus in China / C. Wu, C. Li, Q. Wu [et al.] ; CSTAR Co-authors. Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Registry IX: – DOI 10.4103/0366-6999.206346 // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2017. – № 130 (11). – P. 1276–1282.
449. Xu, D. Sjogren's syndrome onset lupus patients have distinctive clinical manifestations and benign prognosis: a case-control study / D. Xu, X. Tian, W. Zhang [et al.]. – DOI 10.1177/0961203309348235 // *Lupus*. – 2010. – № 19 (2). – P. 197–200.
450. Xu, Y. Association of FcγRIIA-R/H131 polymorphism and systemic lupus erythematosus lupus nephritis risk: A meta-analysis / Y. Xu, H. Wei, J. Zou, Y. Ma – DOI 10.1111/1756-185X.13815 // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2020. – № 23 (7). – P. 853–867.
451. Yao, Q. Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a meta-analysis / Q. Yao, R. Altman, X. Wang. – DOI 10.1097/RHU.0b013e31823ecbdf // *J. Clin. Rheumatol.* – 2012. – № 18 (1). – P. 28–32.
452. Yap, D. Lupus Nephritis in Asia: Clinical Features and Management / D. Yap, T. Chan. – DOI 10.1159/000430458 // *Kidney Dis. (Basel)*. – 2015. – № 1 (2). – P. 100–109.
453. Yap, D. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis / D. Yap, C. Tang, M. Ma [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfs073 // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – № 27 (8). – P. 3248–3254.
454. Yeh, K. Burden of systemic lupus erythematosus in Taiwan: a population-based survey / K. Yeh, C. Yu, P. Chan [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-012-2643-6 // *Rheumatol. Int.* – 2013. – № 33 (7). – P. 1805–1811.
455. Yelin, E. Poverty, Neighborhoods, Persistent Stress, and Systemic Lupus Erythematosus Outcomes: A Qualitative Study of the Patients' Perspective / E. Yelin, L. Trupin, J. Bunde. – DOI 10.1002/acr.23599 // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2019. – № 71 (3). – P. 398–405.
456. Yelin, E. Work dynamics among persons with systemic lupus erythematosus / E. Yelin, L. Trupin, P. Katz [et al.]. – DOI 10.1002/art.22481 // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 57 (1). – P. 56–63.
457. Yelin, E. Relationship Between Poverty and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus / E. Yelin, J. Yazdany, L. Trupin. – DOI 10.1002/acr.23428 // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2018. – № 70 (7). – P. 1101–1106.
458. Yellen, S. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system / S. Yellen, D. Cella, K. Webster [et al.]. – DOI 10.1016/s0885-3924(96)00274-6 // *J. Pain Symptom Manage.* – 1997. – № 13 (2). – P. 63–74.
459. Yen, J. C. Determinants of discordance between patients and physicians in their assessment of lupus disease activity / J. C. Yen, M. Abrahamowicz, P. L. Dobkin [et al.]. – PMID: 12966600 // *J. Rheumatol.* – 2003 Sep. – № 30 (9). – P. 1967–1976.
460. Yilmaz-Oner, S. Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus / S. Yilmaz-Oner, C. Oner, F. Dogukan [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015 May-Jun. – № 33 (3). – P. 360–365.
461. Yokoyama, H. Clinicopathological insights into lupus glomerulonephritis in Japanese and Asians / H. Yokoyama, H. Okuyama, H. Yamaya. – DOI 10.1007/s10157-011-0434-0 // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2011. – № 15 (3). – P. 321–330.

462. Yu, F. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes / F. Yu, M. Haas, R. Glassock, M. H. Zhao. – DOI 10.1038/nrneph.2017.85 // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2017. – № 13 (8). – P. 483–495.
463. Yu, N. Larger genetic differences within africans than between Africans and Eurasians / N. Yu, F. Chen, S. Ota [et al.]. – DOI 10.1093/genetics/161.1.269 // *Genetics.* – 2002 May. – № 161 (1). – P. 269–274.
464. Yue, C. Characteristics and Outcomes of Patients with Systemic Lupus Erythematosus-associated Thrombotic Microangiopathy, and Their Acquired ADAMTS13 Inhibitor Profiles / C. Yue, J. Su, R. Gao [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.170811 // *J. Rheumatol.* – 2018. – № 45 (11). – P. 1549–1556.
465. Zen, M. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission / M. Zen, L. Iaccarino, M. Gatto [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-211613 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – № 77 (1). – P. 104–110.
466. Zhang, S. Clinical Features and Outcomes of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in China / S. Zhang, M. Li, L. Zhang [et al.]. – DOI 10.1155/2021/1349042 // *J. Immunol. Res.* – 2021. – № 2021. – P. 1349042.
467. Zhu, D. Acute kidney injury in Chinese patients with lupus nephritis: a large cohort study from a single center / D. Zhu, Z. Qu, Y. Tan [et al.]. – DOI 10.1177/0961203311417035 // *Lupus.* – 2011. – № 20 (14). – P. 1557–1565.
468. Zigmond, A. The hospital anxiety and depression scale / A. Zigmond, R. Snaith. – DOI 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1983 Jun. – № 67 (6). – P. 361–370.
469. Zuily, S. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis / S. Zuily, V. Domingues, C. Suty-Selton [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2017.04.003 // *Autoimmun. Rev.* – 2017 Jun. – № 16 (6). – P. 576–586.
470. Zuppa, A. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature / A. Zuppa, R. Riccardi, S. Frezza [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2017.02.010 // *Autoimmun. Rev.* – 2017. – № 16 (4). – P. 427–432.

Приложение А (справочное). Классификационные критерии СКВ SLICC, 2012 г.

Клинические критерии:

- 1 **Острое, активное поражение кожи:**
 - Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
 - Буллезные высыпания
 - Токсический эпидермальный некролиз как вариант СКВ
 - Макулопапулезная сыпь
 - Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет
 - Подострая кожная волчанка
- 2 **Хроническая кожная волчанка:**
 - Классическая дискоидная сыпь
 - Локализованная (выше шеи)
 - Генерализованная (выше и ниже шеи)
 - Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
 - Панникулит
 - Отечные эритематозные бляшки на туловище
 - Капилляриты
 - Дискоидная красная волчанка
- 3 **Язвы слизистых:** (при отсутствии болезни Бехчета, герпетической инфекции, воспалительных заболеваний кишечника, реактивного артрита, и употребления кислых пищевых продуктов)
 - Ротовой полости
 - неба
 - щек
 - языка
 - Носовой полости
- 4 **Нерубцовая алопеция:** (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками при отсутствии: рубцовой, лекарственной, железodefицитной и андрогенной алопеции)
- 5 **Артрит:**
 - Синовит с участием 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом
 - или болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 минут
- 6 **Серозит:**
 - Типичный плеврит в течении более чем 1 дня
 - или Плевральный выпот
 - или шум трения плевры
 - Типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся при положении сидя с наклоном вперед) длительностью более 1 дня
 - или Перикардальный выпот
 - или шум трения перикарда
 - или электрокардиографические признаки перикардита при отсутствии инфекции, уремии, и перикардита Дресслера.
- 7 **Поражение почек:**
 - Суточная протеинурия в моче, более 0,5 г белка за 24 часа
 - или эритроциты в моче 5 или более или цилиндры в моче 5 или более
- 8 **Нейропсихические поражения:**

- Эпилептический приступ
 - Психоз
 - Моно/полиневрит (в *отсутствии* *первичного* *васкулита*)

 - Миелит
 - Патология черпно-мозговых нервов/периферическая нейропатия *при отсутствии первичного* *васкулита,* *инфекции* *и* *сахарного* *диабет*

 - Острое нарушение сознания *при отсутствии токсических, метаболических и лекарственных причин.*
- 9 **Гемолитическая анемия:**
- 10 **Лейкопения** ($<4,0 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз) *при отсутствии синдрома Фелти,* *лекарственной* *и* *портальной* *гипертензии*
- или **лимфопения** ($<1,0 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз) *при отсутствии других причин,* *таких как прием* *лекарств* *и* *наличия* *инфекции*
- 11 **Тромбоцитопения** ($<100 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз) *при отсутствии лекарственных причин,* *портальной гипертензия,* *и* *тромботической тромбоцитопенической пурпуры)*

Иммунологические критерии:

- 1 АНФ *выше* *уровня* *диапазона* *референс-лаборатории*
- 2 **Анти ДНК** *выше* *уровня* *диапазона* *референс-лаборатории* (или >2 -х кратного увеличения методом ELISA)
- 3 наличие антител к ядерному антигену Смита (**Anti-Sm**)
- 4 **Антифосфолипидные антитела** положительные определенные любым из следующих способов:
 - Положительный волчаночный антикоагулянт
 - Ложноположительная реакция Вассермана
 - Средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG, или IgM)
 - Положительный результат теста на анти- $\beta 2$ -гликопротеин I (IgA, IgG, или IgM)
- 5 **Низкий комплемент**
 - Низкий C3
 - Низкий C4
 - Низкий CH50
- 6 **Положительный Кумбс тест** при отсутствии гемолитической анемии

Достоверный диагноз СКВ:

- наличие 4 критериев;
 - из них должен присутствовать 1 клинический + 1 иммунологический критерий
- ИЛИ
- морфологические признаки волчаночного нефрита + АНФ / Антитела к ДНК

ИТОГО: критериев

клинических

иммунологический

Приложение Б
(справочное)
Информированное согласие

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Центр _____

Пациент № _____

Программа:**«Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта».**

У Вас установлен диагноз Системной красной волчанки, достаточно редкого (заболеваемость 4–250 человек на 100 000 населения) аутоиммунного заболевания. Для постоянного совершенствования методов обследования и терапии СКВ необходимо наличие развернутой информации о пациентах: знание истории заболевания каждого пациента, данных визуальных и лабораторных методов обследования, проводимой терапии на всем периоде болезни; необходимо проведение оценки качества жизни пациентов, которое несомненно страдает во время болезни.

Подписывая эту форму, Вы соглашаетесь с тем, что Ваш лечащий врач может получить общие сведения о Вас (возрасте, массе тела, контактный телефон, информацию о семейном и социальном положении, наличии инвалидности, национальности и т.п.), о Вашем заболевании, предыдущем лечении и возможных нежелательных явлений во время лечения для дальнейшего научного анализа. Вам будут представлены специальные опросники по качеству жизни (SF-36, LupusQoI, шкала усталости FACIT-fatigue, шкала депрессии), касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет наблюдению за Вашим самочувствием и возможной оценке, насколько хорошо справляетесь Вы со своими обычными нагрузками. Все требования конфиденциальности будут соблюдены.

Программа одобрена Комитетом по Этике, который призван защищать права пациентов.

Вы понимаете, что Ваше согласие на проведение опроса и заполнение анкеты добровольно и не повлияет на Ваше лечение в будущем.

Вы получите подписанный экземпляр этого заявления о согласии для Вашей информации. Подписывая эту форму, Вы не отказываетесь ни от каких своих юридических прав.

ФИО

Подпись участника регистра

Дата

ФИО

Подпись лица, получающего согласие Дата

Приложение В (справочное).

Индекс активности СКВ по шкале SLEDAI 2K

Таблица В.1 – Индекс активности СКВ по шкале SLEDAI 2K. (Обвести балл, соответствующий проявлению, имевшего место на момент осмотра или в течение 10 предшествующих осмотру дней)

Балл	Проявление	Определение
8	Эпиприступ	Недавно возникший (последние 10 дней), исключая метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уремией или лекарственными препаратами
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум 2 из следующих: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия.
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморагии в сосудистой оболочке или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях.
8	Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов, включая головокружение, развившаяся вследствие волчанки.
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее, исключая таковое вследствие атеросклероза или гипертензии.
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, окологонгевые инфаркты и геморагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	Более 2 болезненных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения, исключая камни, инфекционные и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление в количестве >0,5 грамм в сутки
4	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения, исключая инфекционные причины
2	Высыпания	Новые или продолжающиеся высыпания на коже воспалительного характера
2	Алопеция	Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности волчанки
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности волчанки
2	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие волчанки
2	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое подтверждение
2	Низкий комплемент	Снижение СН50, С3 или С4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня анти-ДНК	>25% связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	>38°C, исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	<100 000 клеток /мм ³
1	Лейкопения	<3000 клеток /мм ³ исключая лекарственные причины
	Общий балл (сумма баллов отмеченных проявлений)	

**Приложение Г
(справочное)
Индекс повреждения при СКВ SLICC/ACR .**

Таблица Г.1 – Индекс повреждения при СКВ SLICC/ACR. (Необходимо наличие у пациента нижеперечисленных симптомов в течении не менее 6 месяцев)

Признак	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес	1
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1 2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почки	
Клубочковая фильтрация < 50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 часа	1
ИЛИ	
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Стенокардия или аорто-коронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1 2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
Переменяющаяся хромота в течение 6 мес	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счет 2 если > чем в одном месте)	1 2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2 если более чем в одном месте)	1 2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1 2
Остеомиелит	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
Общий балл	

Приложение Д
(справочное).
Анкета пациента с СКВ.

Фино пациента		
Пол	<input type="checkbox"/> Мужской	<input type="checkbox"/> Женский
Дата рождения		
Место проживания		
Адрес		
Контактный телефон		
e-mail		
Контактный телефон родственников		
Семейное положение		
Социальное положение (работаю, не работаю, студент)		
Инвалидность, группа, год		
Образование		
Профессия (если пенсионер, то кем работал)		
Дети (есть или нет)		
Национальность		

Приложение Е
(обязательное).
Сертификат



Corporate Translations, Inc.
77 Hartland Street | East Hartford, CT 06108
Tel: 860-727-6000 | Fax: 860-727-6001
www.corptransinc.com

CERTIFICATION

This is to certify that Corporate Translations, Inc. has performed the following procedures on the **Lupus QoL Questionnaire [CTi Job #: 58303]**:

- Two independent forward translations
- One harmonized forward translation
- One independent back-translation
- Reconciliation of back-translation and harmonized translation
- Review of back-translation by Survey Research Expert
- Review of harmonized translation by in-country representative
- Cognitive debriefing with five patients with Lupus in Russia
- Desktop publishing of validated translation
- Proofreading of validated translation

These documents were prepared by a team of translators and interviewers who are fully bilingual in both Russian for Russia and English. All procedures were performed in accordance with current industry standards and FDA guidance.



Authorized Signature:

Mary C. Gawlicki

Mary Gawlicki
President
Corporate Translations, Inc.

Date of Production: August 25, 2010

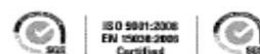
"Subscribed and sworn to before me

this 25th day of August, 2010"

Melissa May
Notary Public

Date Commission Expires: 10/10/2012

*Driven by Definition™
Driven by Definition™*



Приложение Ж (справочное).

Специфический опросник LupusQoL для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ

Опросник о качестве жизни при заболевании волчанкой (LupusQoL)	
Приведенный ниже опросник разработан с целью определения того, как заболевание системной красной волчанкой (СКВ) воздействует на Вашу жизнь. Прочтите каждое утверждение и отметьте ответ, наиболее точно отражающий Ваше самочувствие . Пожалуйста, постарайтесь отвечать на все вопросы как можно правдивее.	
Как часто на протяжении последних 4 недель	
1. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении тяжелой физической работы, например, при вскапывании огорода, покраске и/или косметическом ремонте, перестановке мебели	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
2. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении умеренно тяжелой физической работы, например, при пользовании пылесосом, глажке, совершении покупок, уборке ванной комнаты	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
3. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении легкой физической работы, например, при готовке/приготовлении пищи, открывании банок, вытирании пыли, причесывании или соблюдении личной гигиены	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
4. Из-за заболевания волчанкой я не могу выполнять повседневные дела, например, работать, ухаживать за детьми, выполнять обязанности по дому, настолько хорошо, как мне бы этого хотелось	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
5. Из-за заболевания волчанкой мне трудно подниматься по лестнице	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
6. Из-за заболевания волчанкой я в какой-то степени потерял(-а) свою самостоятельность и завишу от других людей	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
7. Из-за заболевания волчанкой я все делаю медленнее	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
8. Из-за заболевания волчанкой у меня нарушен характер сна	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда
9. Из-за болей, вызванных заболеванием волчанкой, мне не удастся выполнять свои дела так, как мне бы этого хотелось	<input type="checkbox"/> ₁ Постоянно <input type="checkbox"/> ₂ Почти всегда <input type="checkbox"/> ₃ Достаточно часто <input type="checkbox"/> ₄ Изредка <input type="checkbox"/> ₅ Никогда

Опросник о качестве жизни при заболевании волчанкой (LupusQoL) (продолжение)	
Как часто на протяжении последних 4 недель	
10. Из-за заболевания волчанкой боль мешает мне хорошо спать	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
11. Боль, вызванная заболеванием волчанкой, настолько сильна, что ограничивает мою подвижность	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
12. Из-за заболевания волчанкой я избегаю планировать посещение мероприятий	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
13. Из-за непредсказуемости течения заболевания волчанкой я не могу эффективно организовать свою жизнь	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
14. Заболевание волчанкой в разные дни проявляется у меня по-разному, в связи с чем мне трудно планировать участие в общественной жизни.	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
15. Из-за болей, вызванных заболеванием волчанкой, я проявляю меньше интереса к сексуальным отношениям	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда <input type="checkbox"/> 793 Не применимо
16. Из-за заболевания волчанкой я не интересуюсь сексом	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда <input type="checkbox"/> 793 Не применимо
17. Меня беспокоит то, что мое заболевание волчанкой является источником стресса для близких мне людей	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
18. Из-за заболевания волчанкой меня беспокоит то, что я заставляю волноваться близких мне людей	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда

Опросник о качестве жизни при заболевании волчанкой (LupusQoL)(продолжение)	
Как часто на протяжении последних 4 недель	
19. Из-за заболевания волчанкой я чувствую себя обузой для друзей и/или семьи	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
На протяжении последних 4 недель, я заметил(-а), что заболевание волчанкой делает меня	
20. Обидчивым(-й)	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
21. Настолько раздраженным(-й), что меня ничто не радует	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
22. Печальным(-й)	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
23. Беспоконным(-й)	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
24. Озабоченным(-й)	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
25. Неуверенным(-й) в себе	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
Как часто на протяжении последних 4 недель	
26. Мой физический внешний вид мешает мне радоваться жизни	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда

Опросник о качестве жизни при заболевании волчанкой (LupusQoL) (продолжение)	
Как часто на протяжении последних 4 недель	
27. Из-за заболевания волчанкой мой внешний вид (например, сыпь, прибавка или потеря веса) заставляет меня избегать общения с другими людьми	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда <input type="checkbox"/> 793 Не применимо
28. Из-за сыпи, связанной с заболеванием волчанкой, я чувствую себя менее привлекательным(-й)	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда <input type="checkbox"/> 793 Не применимо
29. Из-за того что в связи с заболеванием волчанкой у меня выпадают волосы, я чувствую себя менее привлекательным(-й)	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда <input type="checkbox"/> 793 Не применимо
30. Из-за того, что в связи с заболеванием волчанкой я прибавил(-а) в весе, я чувствую себя менее привлекательным(-й)	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда <input type="checkbox"/> 793 Не применимо
31. Из-за заболевания волчанкой я не могу долго сохранять концентрацию внимания	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
32. Из-за заболевания волчанкой я чувствую себя измотанным(-й) и вялым(-й)	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
33. Из-за заболевания волчанкой мне надо рано ложиться спать	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
34. Из-за заболевания волчанкой я часто чувствую себя изнуренным(-й) по утрам	<input type="checkbox"/> 1 Постоянно <input type="checkbox"/> 2 Почти всегда <input type="checkbox"/> 3 Достаточно часто <input type="checkbox"/> 4 Изредка <input type="checkbox"/> 5 Никогда
<p>Проверьте, пожалуйста, на все ли вопросы Вы ответили Благодарим Вас за заполнение этого опросника ©2006. University of Central Lancashire & East Lancashire Hospitals NHS Trust. Все права сохранены. Запрещается воспроизведение целиком или частично без разрешения владельца авторских прав.</p>	

Приложение И (справочное).

Общий опросник SF-36v.1 для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ.

ИНСТРУКЦИИ:

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная информация поможет нам отслеживать изменения Вашего самочувствия и оценивать, насколько хорошо Вы справляетесь со своими обычными нагрузками.

Ответьте, пожалуйста, на каждый вопрос, пометчая выбранный вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья как:

	(обведите одну цифру)
Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно так же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
a. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
b. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
c. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
d. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
e. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
f. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
g. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
h. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
i. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
j. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
a. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
b. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
c. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида работ</i> или другой деятельности.	1	2
d. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
a. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
b. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
c. Выполняли свою работу или другие. Дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

Совсем не испытывала	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную	6

8. В какой степени боль *в течение последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)

(обведите одну цифру)

Совсем не мешала	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

(обведите одну цифру)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
a. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
b. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
c. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
d. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
e. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
f. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
g. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
h. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
i. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (обведите одну цифру)

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
a. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
b. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
c. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
d. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение К (справочное).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Врачи имеют массу подтверждений тому, что эмоции играют значительную роль при большинстве заболеваний. Если Ваш врач будет больше осведомлен о Ваших чувствах, то он сможет лучше помочь Вам. Этот опросник предложен для того, чтобы помочь доктору больше узнать о Вашем самочувствии. Прочтите каждый пункт и отметьте ответы, которые больше всего соответствуют Вашему самочувствию в течение прошедшей недели. Не думайте слишком долго, так как непосредственные ответы больше отражают Ваше состояние, чем результаты длительных раздумий

(Т) Я напряжен (-а) и мне не по себе

- 3 Большую часть времени
- 2 Часто
- 1 Иногда
- 0 Никогда

(Д) Мне доставляет удовольствие, все, что раньше его приносило

- 0 Как всегда
- 1 Не так сильно
- 2 Немного
- 3 Совсем нет

(Т) У меня неприятное предчувствие, будто должно случиться что-то ужасное

- 3 Очень сильное
- 2 Не очень сильное
- 1 Небольшое
- 0 Совсем нет

(Д) Я могу посмеяться и увидеть смешную сторону событий

- 0 Как всегда
- 1 Не так много
- 2 Очень редко
- 3 Совсем нет

(Т) Беспокойные мысли не дают мне покоя

- 3 Большую часть времени
- 2 Часто
- 1 Иногда
- 0 Очень редко

(Д) У меня хорошее настроение

- 3 Никогда
- 2 Редко
- 1 Иногда
- 0 Большую часть времени

(Т) Я могу спокойно сидеть и чувствовать себя расслабленным (-й)

- 0 Всегда
- 1 Чаще всего
- 2 Редко
- 3 Никогда

(Д) Я чувствую себя заторможенным (-й)

- 3 Практически постоянно
- 2 Очень часто
- 1 Иногда
- 0 Никогда

(Т) Внутри все дрожит и сжимается

- 0 Никогда
- 1 Иногда
- 2 Довольно часто
- 3 Очень часто

(Д) Мне безразлична моя внешность

- 3 Верно
- 2 Почти, я гораздо меньше уделяю ей внимания, чем следует
- 1 Немного, но это меня не волнует
- 0 Нет

(Т) Я суетлив, как будто должен (-а) постоянно двигаться

- 3 Очень сильно
- 2 Сильно
- 1 Не очень сильно
- 0 Совсем нет

(Д) Я думаю, что все будет хорошо

- 0 Как всегда думал
- 1 Реже, чем обычно
- 2 Значительно реже
- 3 Нет, я так не думаю

(Т) У меня бывает внезапное чувство паники

- 3 Очень часто
- 2 Довольно часто
- 1 Иногда
- 0 Никогда

(Д) Мне доставляет удовольствие хорошая книга, музыка или кинофильм

- 0 Часто
- 1 Иногда
- 2 Не часто
- 3 Нет

**Приложение Л
(справочное).**

Шкала утомляемости FACIT-(FACIT-Fatigue Scale) (версия 4)

Ниже приведен список утверждений, которые, по мнению людей, страдающих тем же заболеванием, что и Вы, являются существенными. Обводя кружком одну цифру в каждой строке, пожалуйста, укажите, насколько каждое из нижеприведенных утверждений отражает Вашу ситуацию за последние 7 дней.

		Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
HI7	Я чувствую себя утомленным (-й)	0	1	2	3	4
HI12	Я чувствую слабость во всем тела	0	1	2	3	4
An1	Я чувствую себя вялым (-й)	0	1	2	3	4
An2	Я чувствую себя усталым (-й)	0	1	2	3	4
An3	Из-за усталости мне трудно приняться за что-либо	0	1	2	3	4
An4	Из-за усталости мне трудно закончить начатые дела	0	1	2	3	4
An5	У меня есть силы	0	1	2	3	4
An7	Я в состоянии заниматься своими обычными делами	0	1	2	3	4
An8	Я нуждаюсь в дневном сне	0	1	2	3	4
An12	Из-за усталости я не ем	0	1	2	3	4
An14	Мне нужна помощь в обычных делах	0	1	2	3	4
An15	Меня расстраивает то, что из-за усталости я не могу делать то, что хотел (-а) бы	0	1	2	3	4
An16	Из-за усталости я вынуждена меньше общаться с людьми	0	1	2	3	4