

Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр РЕНЕССАНС)

Койлубаева Г.М.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Каримова Э.Р.¹, Никишина Н.Ю.²,
Джузенова Ф.С.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Насонов Е.Л.^{2,4}, Джишамбаев Э.Ж.¹

¹Национальный Центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Бишкек;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — изучение и анализ клинико-лабораторных проявлений, течения и исхода системной красной волчанки (СКВ) у пациентов, проживающих в Кыргызстане.

Пациенты и методы. В проспективное исследование включены 150 пациентов киргизской когорты (КК) с СКВ, молодого возраста (медиана возраста — 34 [26; 44] года, длительности заболевания — 3,0 [0,7; 10] года). Все клинико-лабораторные и инструментальные данные больных, показатели качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), и схемы терапии регистрировались в международной исследовательской базе — British Lupus Integrated Prospective System (BLIPS). Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K. В конце наблюдения оценивались: число обострений СКВ по индексу SELENA Flare Index (SFI); наступление ремиссии (полной или медикаментозной); число летальных исходов; развитие необратимых органических повреждений (НОП) по индексу повреждения (ИП).

Результаты и обсуждение. При первичном обращении в КК преобладали пациенты с высокой ($n=61$; 40,66%) и очень высокой ($n=40$; 26,67%) активностью заболевания. У большинства ($n=60$; 40%) наблюдался подострый вариант течения болезни. Во время первого визита наиболее частыми проявлениями СКВ были поражение кожи ($n=99$; 72,67%), серозных оболочек ($n=91$; 60,67%) и волчаночный нефрит (ВН; $n=79$; 52,67%). НОП выявлены у 15,33% больных, у 84,67% они отсутствовали. НОП чаще (в 43,48% случаев) были обусловлены приемом глюкокортикоидов (ГК). Однако терапия ГК не была предиктором органических повреждений (относительный риск 0,91; $p>0,05$). В КК значимыми предикторами неблагоприятного исхода явились старший возраст пациентов в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения СКВ.

Заключение. Пациенты КК отличались наличием высокой и очень высокой клинико-лабораторной активности (40,6 и 26,6% соответственно), преимущественно острого и подострого вариантов течения СКВ (32 и 40% соответственно), выраженными иммунологическими нарушениями. Среди клинических проявлений СКВ у них преобладало поражение кожи (73%), серозных оболочек (61%) и почек (53%). НОП на момент включения выявлены у 15,33% больных. Чаще они были представлены изменениями, обусловленными приемом ГК. Однако проводимая терапия ГК в КК больных не была предиктором органических повреждений. Значимыми предикторами неблагоприятного исхода у наших пациентов являлись старший возраст пациентов в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; киргизская когорта; активность; необратимые органические повреждения; обострение; исход.

Контакты: Гулазик Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр РЕНЕССАНС). Современная ревматология. 2020;14(1):40–48.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-40-48

Data from a prospective study of the features of systemic lupus erythematosus in patients of Kyrgyzstan (Eurasian RENAISSANCE Register)

Koilubaeva G.M.¹, Aseeva E.A.², Solovyev S.K.², Karimova E.R.¹, Nikishina N.Yu.²,
Dzhuzenova F.S.¹, Lila A.M.^{2,3}, Nasonov E.L.^{2,4}, Dzhichambaev E.Zh.¹

¹Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Department of Internal

and Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to study and analyze the clinical and laboratory manifestations, course, and outcome of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients living in Kyrgyzstan.

Patients and methods. The prospective study included 150 young patients aged 34 [26, 44] years in a Kyrgyz cohort (KC) with SLE, the disease of which was 3.0 [0.7; 10] years. All clinical, laboratory, and instrumental data of patients, health-related quality of life (HRQOL) indicators, and treatment regimens were recorded in the international research base, such as British Lupus Integrated Prospective System (BLIPS). SLE activity was assessed using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). At the end of the observation, the investigators assessed the following indicators: the number of exacerbations of SLE by the SELENA Flare Index (SFI); the onset of complete or drug-induced remission; the number of deaths; and the development of irreversible organ damages (IOD) according to the damage index (DI).

Results and discussion. When seeing the physician for the first time, the KC included more patients with high ($n=61$ (40.66%)) and very high ($n=40$ (26.67%)) disease activity. Most ($n=60$ (40%)) patients were observed to have a subacute type of the course of the disease. At the first visit, the most common manifestations of SLE were damages to the skin ($n=99$ (72.67%)), serous membranes ($n=91$ (60.67%)), and lupus nephritis ($n=79$ (52.67%)). IODs were identified in 15.33% of the patients and were absent in 84.67%. IODs were more often due to the administration of glucocorticoids (GCs) in 43.48% of cases. However, GC therapy was not a predictor of organ damages (relative risk, 0.91; $p>0.05$). In the KC, the significant predictors of adverse outcomes were old-age onset SLE and its high activity, acute course, and frequent exacerbations.

Conclusion. The KC patients had high and very high clinical and laboratory activities (40.6 and 26.6%, respectively), mainly those of acute and subacute SLE (32 and 40%, respectively), obvious immunological disorders. There was a preponderance of damages to the skin (73%), serous membranes (61%), and kidney (53%) among the clinical manifestations of SLE. IODs were found in 15.33% of patients at their study inclusion. These were more frequently represented by GC-induced changes. However, the ongoing GC therapy in the KC patients was not a predictor of organ damages. The significant predictors of an adverse outcome in our patients were old-age onset SLE and its high activity, acute course, and frequent exacerbations.

Keywords: systemic lupus erythematosus; Kyrgyz cohort; activity; irreversible organ damages; exacerbation; outcome.

Contact: Gulazik Malikovna Koilubaeva; makmal@rambler.ru

For reference: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Data from a prospective study of the features of systemic lupus erythematosus in patients of Kyrgyzstan (Eurasian RENAISSANCE Register). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):40–48 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-40-48

Системная красная волчанка (СКВ) по-прежнему остается одним из самых загадочных и непредсказуемых заболеваний XXI в.

Известно, что на течение, исходы и частоту развития необратимых органных повреждений (НОП) при СКВ могут влиять этнические и демографические особенности пациентов. У разных этнических групп различия клинических проявлений, степени активности, выраженности НОП не только формируют особенности или субтип СКВ, но и могут повлиять на уровень выживаемости и смертности, которая значительно выше, чем в популяции [1, 2].

В последние годы с целью сравнительного изучения течения, исхода и программ терапии больных СКВ разных этнических популяций создаются международные регистры, которые были активными в Северной и Южной Америке, а также в Европе еще в 70-х годах прошлого столетия [3]. Данные, полученные из этих регистров, имеют большое значение для клинической практики, разработки и проведения фундаментальных научных исследований, позволяют охарактеризовать субтипы болезни, причины НОП, оптимизировать методы ранней диагностики и прогнозирования исходов СКВ [4–7]. В связи с этим в 2012 г. был создан Международная регистра пациентов с СКВ, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС), в котором участвуют ведущие ревматологические центры Российской Федерации (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, кафедра ревматологии Тихоокеанского государственного медицинского университета), Казахстана (кафедра ревматологии Казахского националь-

ного медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова) и Кыргызстана (Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова). В статье представлены данные проспективного исследования особенностей СКВ у пациентов Кыргызстана

Цель исследования – изучение и анализ клинико-лабораторных проявлений, течения и исхода СКВ у пациентов, проживающих в Кыргызстане.

Пациенты и методы. В проспективное исследование включено 150 пациентов киргизской когорты (КК) с СКВ, достоверной согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [8] и Международной организации сотрудничества клиник СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) 2012 г. [9], госпитализированных в клинику Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (НЦКТ) с января 2012 г. по декабрь 2018 г. Пациенты наблюдались от 1 года до 3 лет.

Все клинико-лабораторные и инструментальные данные, показатели качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), и схемы терапии регистрировались в международной исследовательской базе – British Lupus Integrated Prospective System (BLIPS).

Вариант дебюта заболевания верифицировался по В.А. Насоновой (1972): острый, подострый или хронический.

Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (0 – нет активности, 1–5 – низкая, 6–10 – средняя, 11–19 – высокая, >20 баллов – очень высокая активность) [10].

В конце наблюдения оценивали: число обострений СКВ по индексу SELENA Flare Index (SFI) как легкое, умеренное и тяжелое; наступление ремиссии (полной или медикаментозной); число летальных исходов; развитие НП по индексу повреждения (ИП), разработанному SLICC. Отсутствие повреждений оценивалось как 0, низкий ИП – 1, средний – от 2 до 4, высокий – более 4 баллов [11].

Ремиссия СКВ определялась как *медикаментозная* при отсутствии клинико-иммунологической активности (индекс SLEDAI-2K – 0 баллов) на фоне приема гидроксихлорохина (ГХ) от 200 до 400 мг/сут и/или глюкокортикоидов (ГК) ≤ 5 мг/сут в пересчете на преднизолон (ПЗ) ≥ 6 мес, как *полная* – при отсутствии клинико-иммунологической активности (индекс SLEDAI-2K – 0 баллов) и необходимости применения ГК и иммунодепрессантов от 6 мес до 5 лет.

Всем больным проводилось общепринятое клиническое и лабораторное обследование. Обязательные инструментальные исследования включали проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) с визуализацией перикарда, клапанного аппарата сердца, систолического артериального давления. Адгезивный перикардит диагностировался в виде эконегативного пространства за задней стенкой левого желудочка (ЗСЛЖ) от 1 до 5 мм в систолу и в диастолу, а экссудативный перикардит – при выявлении эконегативного пространства > 5 мм в диастолу за ЗСЛЖ. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) верифицировалась по результатам ЭхоКГ-исследования, если систолическое давление в легочной артерии превышало 30 мм рт. ст.

В качестве скринингового иммунологического исследования использовались линейный иммунологический анализ (иммуноблот) «ЛИА-Мах 17» с определением антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), Sm-антигену с полипептидом D1 и непрямая иммунофлюоресценция (НИФ) 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 анти-дсДНК методом иммуноферментного анализа (ИФА) и содержание С3-, С4- компонентов комплемента методом иммунонефелометрического анализа. В качестве лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома (АФС) учитывалось наличие волчаночного антикоагулянта (ВА), ложноположительной реакции Вассермана (ЛПРВ), повышение уровней антител к кардиолипину (аКЛ) IgG-, IgM-изотипов и антител к $\beta 2$ -гликопротеину I (анти- $\beta 2$ ГП I) IgG-, IgM-изотипов (ИФА).

С целью оценки нейропсихических проявлений СКВ использовались классификационные критерии АСР 1999 г. [12]. Нейропсихические нарушения диагностировались при клиническом осмотре психотерапевтом с использованием классификации психических расстройств и нарушения поведения по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

В КК больных в связи с отсутствием в республике возможности гистологического исследования почек с определением морфологического типа волчаночного нефрита (ВН) была использована клиническая классификация вариантов ВН по И.Е. Тареевой: быстро прогрессирующий ВН (БПВН), нефрит с нефротическим синдромом, активный ВН с выраженным мочевым синдромом, латентный ВН (нефрит с минимальным мочевым синдромом) [13]. Для выявления степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек (ХБП) по KDIGO (2013), согласно которой выделяют 6 стадий ХБП [14]. Градации СКФ рассчитывались в миллиметрах в минуту на $1,73 \text{ м}^2$: С1 (> 90 мл/мин) – нормальная, С2 (60–89 мл/мин) – незначительно сниженная, С3а (45–59 мл/мин) – умеренно сниженная, С3б (30–44 мл/мин) – существенно сниженная, С4 (15–29 мл/мин) – резко сниженная, С5 (< 15 мл/мин) – терминальная почечная недостаточность. Оценка содержания белка в суточном анализе мочи проводилась по следующим критериям: А1 (< 150 мг/сут) – норма или незначительная протеинурия, А2 (150–300 мг/сут) – значительная, А3 (> 500 мг/сут) – высокая и очень высокая протеинурия.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 23 (IBM, США). Вид распределения количественных переменных анализировался с помощью критерия нормальности Лилефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M \pm SD$. Переменные с непараметрическим распределением – в виде медианы с интерквартильным разбросом [25-й; 75%-й перцентили]. Сравнение независимых групп осуществлялось с помощью критериев Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова, а зависимых – методом Краскела–Уоллиса. Для определения влияния показателей на исход использовался метод множественной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического Z-критерия. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В КК преобладали пациентки женского пола (144 из 150), молодого возраста (34 [26; 44] года), со средним и средним специальным образованием ($n=108$), киргизской национальности ($n=134$; табл. 1).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов ($n=150$), n (%)
Table 1. Demographic characteristics of patients ($n=150$), n (%)

| Показатель | Значение |
|--|--|
| Расовая принадлежность, киргизы/ азиаты/европеоиды | 134 (89,33) / 12 (8) / 4 (2,67) |
| Пол: женщины/мужчины | 144 (96) / 6 (4) |
| Социальный статус: образование, высшее/ среднее специальное/среднее инвалидность: | 42 (28) / 20 (1,33) / 88 (58,67) |
| не работающие / работающие | 54 (35) |
| больные без инвалидности | 42 (77,78) / 12 (22,22) |
| не работающие / работающие | 96 (64) |
| | 70 (72,92) / 26 (27,08) |
| Семейное положение, наличие семьи / отсутствие семьи / разведен(а) / вдова (вдовец) | 110 (73,33) / 31 (20,67) / 7 (4,67) / 2 (1,33) |

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов при первичном обследовании
Table 2. Clinical characteristics of patients at primary examination

| Параметры | Значение |
|---|----------------|
| Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 34 [26; 44] |
| Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 1,0 [0,3; 2,5] |
| Длительность СКВ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 3,0 [0,7; 10] |
| Варианты течения СКВ, n (%): | |
| острое | 48 (32) |
| подострое | 60 (40) |
| хроническое | 42 (28) |
| Активность СКВ по индексу SLEDAI-2K (баллы) во время первого визита, n (%): | |
| ремиссия (0) | 3 (2) |
| низкая (1–5) | 15 (10) |
| умеренная (6–10) | 31 (20,67) |
| высокая (11–19) | 61 (40,66) |
| очень высокая (≥20) | 40 (26,67) |

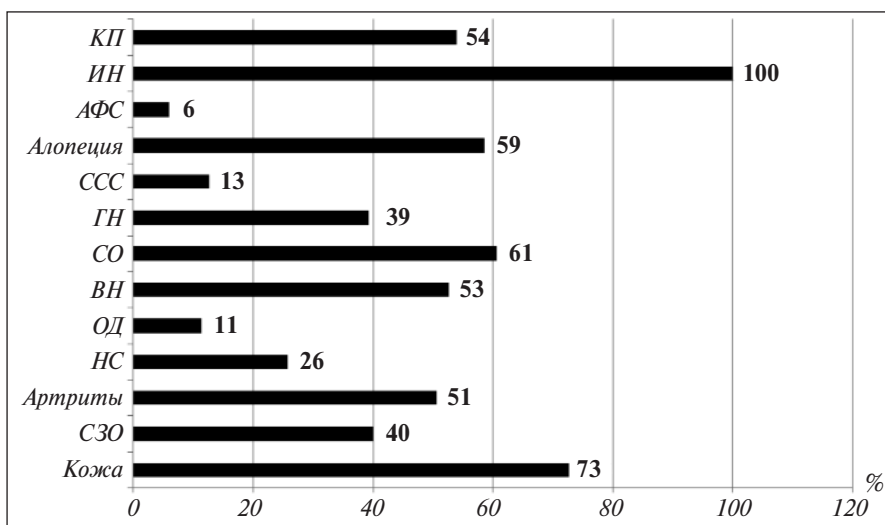


Рис. 1. Частота клинических проявлений у пациентов КК (n=150), %. КП – конституциональные проявления, ИИ – иммунологические нарушения, ССС – сердечно-сосудистая система, ГН – гематологические нарушения, СО – серозные оболочки, ОД – органы дыхания, НС – нервная система, СЗО – слизистые оболочки
Fig. 1. The frequency of clinical manifestations in KC patients (n=150), %. CM – constitutional manifestations; ID – immunological disorders; CVS – cardiovascular system; HD – hematological disorders; SM – serous membranes, RD – respiratory organs, NS – nervous system, MM – mucous membranes

Сроки от дебюта СКВ до верификации диагноза в КК колебались от 3 мес до 2,5 года, длительность заболевания к моменту первого визита – от 7 мес до 10 лет, длительность наблюдения – от 1 года до 3 лет (табл. 2).

На момент включения 54 (35%) из 150 пациентов КК были нетрудоспособны, у большинства была высокая (n=61; 40,66%) и очень высокая (n=40; 26,67%) активность заболевания. При первичной госпитализации медикаментозная клинико-иммунологическая ремиссия была лишь у 3 (2%) пациентов. У 60 (40%) больных наблюдался подострый, у 48 (32%) – острый, у 42 (28%) – хронический вариант течения болезни.

Во время первого визита у 79 (53%) пациентов выявлялся ВН, у 99 (73%) – поражение кожи, у 91 (61%) – серозных обо-

лочек, у 88 (59%) – алопеция. У 81 больного (54%) эти изменения сопровождались конституциональными нарушениями, которые в 72 случаях (89%) были представлены фебрильной лихорадкой (рис. 1). Неэрозивный артрит определялся у 76 (51%) больных, чаще всего вовлекались лучезапястные суставы и мелкие суставы кистей (n=42; 55%). У 91 (61%) из 150 пациентов выявлено поражение серозных оболочек, нередко встречался перикардит – у 69 (76%) из 91, чаще адгезивный – у 49 (71%) из 69, реже экссудативный – у 20 (29%) из 69. Поражение почек наблюдалось у половины больных – 79 (53%) из 150, у 49 (62%) из них – в виде активного ВН.

Нервная система была поражена у четверти киргизских пациентов – у 39 (26%) из 150, в половине случаев (n=18; 54%) отмечалось вовлечение центральной (ЦНС), несколько реже – периферической (ПНС) (n=15; 45%) нервной системы. Поражение ЦНС в основном характеризовалось диффузными нейропсихическими проявлениями СКВ в виде психоза со зрительными и слуховыми галлюцинациями, которые отмечались у 9 (50%) больных. Гематологические нарушения (ГН) наблюдались у 59 (39,33%) киргизских пациентов. Чаще выявлялась лимфопения – у 40 (67,81%) пациентов из 59, с колебанием числа лимфоцитов в периферической крови от $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,98 \cdot 10^9/\text{л}$ (в среднем $0,72 \pm 0,17 \cdot 10^9/\text{л}$).

Поражение органов дыхания встречалось у 17 (11,33%) киргизских пациентов, у 6 (35,92%) из них диагностирован острый волчаночный пневмонит, с непродуктивным кашлем, выраженной гипоксемией, одышкой, в половине случаев – с признаками тяжелой дыхательной недостаточности (n=3). У 11 больных обнаружена ЛАГ, с повышением систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ на 50 мм рт. ст. и более (в среднем до $71,09 \pm 14,54$ мм рт. ст. – от 55 до 94 мм. рт. ст.). У 6 (54,54%) из 11 больных наблюдалась вторичная ЛАГ: у троих – на фоне волчаночного пневмонита и у троих – интерстициального поражения легких.

Частота поражения ССС была незначительной, оно выявлено всего у 19 (12,67%) киргизских пациентов. Чаще всего выявлялся диффузный миокардит (n=11), у 8 больных – со снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), у 2 – с развитием желудочковой экстрасистолии высоких градаций (Lown III и IVA степени). В одном случае, у молодой пациентки (17 лет), наблюдались признаки коронарита с типичной ангинозной болью и субэндокардиаль-

Таблица 3. Иммунологические нарушения у пациентов КК (n=150), n (%)

Table 3. Immunological disorders in KC patients (n=150), n (%)

| Иммунологические показатели | Значение |
|--|--------------------|
| Повышение уровня анти-дсДНК (ИФА) | 135 (93,10) из 145 |
| Дефицит С3- и С4-компонентов комплемента | 69 (97,18) из 71 |
| Антитела к Sm-D1-антигену (+) | 59 (60,82) из 97 |
| Позитивность по aКЛ IgG- и IgM-изотипам | 7 (50) |
| Позитивность по анти-β2ГПИ IgG- и IgM-изотипам | 4 (28,57) |
| ВА | 2 (14,29) |
| ЛПРВ | 1 (7,14) |
| АНФ (+) | 66 (94,29) из 70 |

Примечание. АНФ – антиядерный фактор; АНА – антиядерные антитела; Sm-D1-антиген – Smith-антиген с полипептидом D1.

Note. ANF – antinuclear factor; ANA – antinuclear antibodies; Sm-D1 antigen – Smith antigen with D1 polypeptide.

ной ишемии переднеперегородочной, боковой и нижней стенок ЛЖ.

АФС диагностирован у 9 (6%) пациентов. Он в основном был представлен венозными тромбозами нижних конечностей (n=6). Патология беременности наблюдалась у трех женщин в виде самопроизвольных выкидышей на ранних сроках гестации.

У всех 150 (100%) пациентов выявлялись иммунологические нарушения. Как видно из табл. 3, преобладающее большинство больных имели высокую иммунологическую активность СКВ, с повышением уровня анти-дсДНК у 135 (93,10%) из 145 и с гипокомплементемией – у 69 (97,18%) из 71 обследованного. Частота выявления АНФ (с помощью НИФ на клеточной линии Нер-2) составила 94%.

За период динамического мониторинга (2,2 [1; 3] года) у 84 (56%) из 150 больных регистрировались 192 обострения заболевания со стороны различных органов и систем. Число таких обострений на одного пациента составляло от 1 до 4 случаев (в среднем $2,82 \pm 2,21$) в течение 3-летнего наблюдения. Согласно индексу SFI легкое обострение СКВ наблюдалось в 103 случаях из 192 (54%) и проявлялось незначительным кожно-слизистым синдромом (n=81), сопровождавшимся фебрильной лихорадкой (n=22; табл. 4). Умеренное обострение болезни отмечалось в 48 случаях из 192 (25%) и проявлялось серозитом (n=18), артритом (n=16) и ВН с минимальным мочевым синдромом (n=14).

Тяжелое обострение заболевания регистрировалось в 41 случае (21%) и характеризовалось у 28 (68%) больных выраженным ВН, у 5 (12%) – ГН, у 4 (9%) – волчаночным пневмонитом и у 4 (9%) – поражением ЦНС. Так, на фоне самостоятельной отмены ГК и цитостатической терапии у 4 больных наблюдались обострения с вовлечением ЦНС, которые в двух случаях проявлялись генерализованными эпилептическими приступами, в одном – зрительными галлюцинациями и еще в одном – дисциркуляторной энцефалопатией с атаксическим синдромом и тревожным расстройством в виде панических атак. Обострение ВН с ХБП С1А2 наблюдалось у 6 больных, с ХБП С1А3 – у 6, с ХБП С2А3 – у 6, с ХБП С3аА3 – у 3, с ХБП С3вА3 – у 2, с нефротическим синдромом – у 5.

Таблица 4. Характеристика обострений СКВ (192 случая у 84 пациентов), n (%)

Table 4. Characteristics of SLE exacerbations (192 cases in 84 patients), n (%)

| Параметры | Значение |
|-----------------------------|-----------------|
| Легкое обострение | 103 (54) |
| 1. Кожно-слизистый синдром | 81 (79) |
| 2. КП | 22 (21) |
| Умеренное обострение | 48 (25) |
| 1. Артриты | 16 (33) |
| 2. Серозиты | 18 (37) |
| 3. ВН с минимальным МС | 14 (29) |
| 4. Миозиты | 0 |
| Тяжелое обострение | 41 (21) |
| 1. ВН с активным МС | 28 (68) |
| 2. ЦНС | 4 (9) |
| 3. ГН | 4 (9) |
| 4. СЛС | 5 (12) |

Примечание. МС – мочевого синдрома; СЛС – сердечно-легочная система.

Note. US – urinary syndrome; CPS – cardiopulmonary system.

Таблица 5. Характеристика причин обострения СКВ (192 случая у 84 пациентов), n (%)

Table 5. Characteristics of the causes of SLE exacerbation (192 cases in 84 patients), n (%)

| Причина обострений СКВ | Число случаев, n (%) |
|--------------------------------|----------------------|
| Самостоятельная отмена терапии | 44 (52,38) |
| Плановая отмена терапии ГК | 0 |
| Снижение дозы ГК | 0 |
| Недостаточный эффект терапии | 0 |
| Активность СКВ | 35 (41,67) |
| Отсутствие лекарств | 1 (1,19) |
| Неизвестные причины | 4 (4,76) |
| Беременность | 0 |
| Другие причины | 0 |

Как видно из табл. 5, эпизоды обострений СКВ у 84 больных наблюдались на фоне самостоятельной отмены ГК, у 44 (52,38%) – цитостатической терапии и у 35 (41,67%) – активизации патологического процесса.

Во время заключительного визита отмечалось достоверное снижение индекса активности заболевания SLEDAI-2K практически вдвое – с $15,29 \pm 8,06$ до $7,79 \pm 5,57$ ($p < 0,01$; рис. 2).

Наблюдалась высокая частота развития медикаментозной клинико-иммунологической ремиссии (индекс SLEDAI-2K – 0 баллов), которая зафиксирована у 41 больного (27,33%). Полная ремиссия (длительностью около 2,5 года) отмечалась лишь в одном случае; 20 (48,78 %) пациентов с медикаментозной ремиссией получали ПЗ в суточной дозе ≤ 5 мг в сочетании с ГК от 200 до 400 мг/сут.

НП при первичном обследовании обнаружены у 23 (15,33%) пациентов, у 127 (84,67%) они отсутствовали. Низкие значения ИП наблюдались у 14 (60,87%), средние – у 9 (39,13%) больных. Высоких значений ИП не было ни у

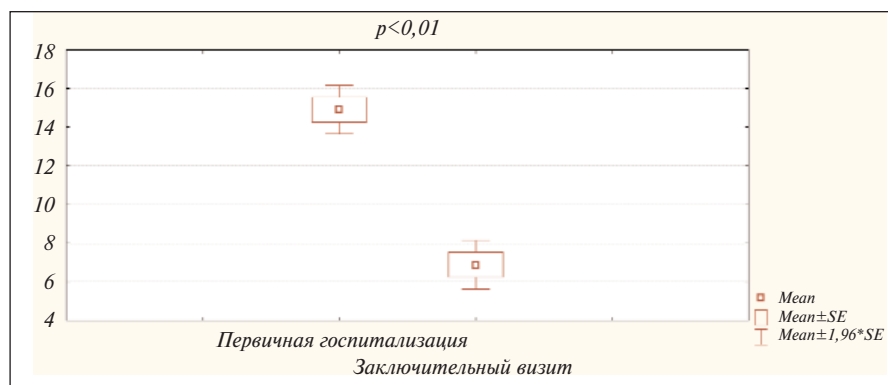


Рис. 2. Динамика изменения индекса SLEDAI-2K
Fig. 2. Changes in SLEDAI-2K

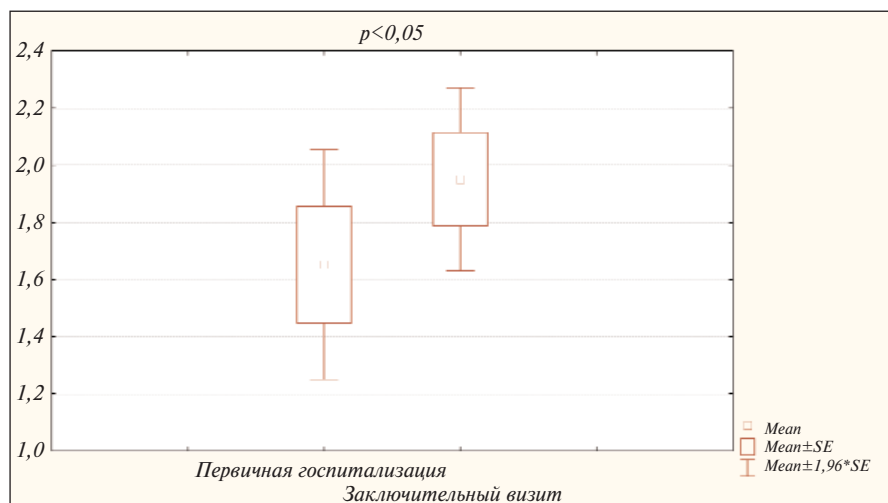


Рис. 3. Динамика ИП SLICC за время наблюдения
Fig. 3. Changes in SLICC DI scores during observation

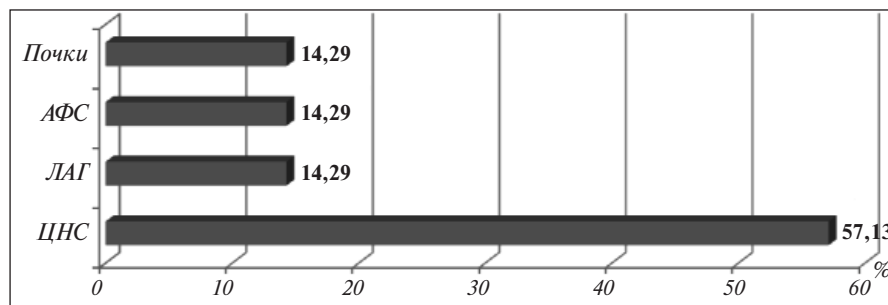


Рис. 4. Структура летальности (n=7), %
Fig. 4. Structure of deaths (n=7), %

пациентов отмечались изменения со стороны ЦНС: в виде ишемического инсульта у 4 (66,67%) и когнитивных нарушений (КН) у 2 (33,33%).

При динамическом наблюдении (от 1 года до 3 лет) выявлено статистически незначимое прогрессирование НП ($p > 0,05$). При отсутствии высоких значений ИП он увеличился в среднем с $1,65 \pm 0,98$ до $1,95 \pm 1,04$ балла ($p > 0,05$; рис. 3).

К заключительному визиту НП имели уже 43 пациента из 150 (28,67%) – на 20 больше по сравнению с первым визитом.

В большинстве случаев (у 24 больных – 55,81%) НП были связаны с приемом ГК. У 12 (50%) из них отмечалось поражение костно-мышечной системы: компрессионные переломы тел позвонков у 7 (58,33%) и асептический некроз головок бедренных костей у 5 (41,67%). Развитие стероидной катаракты наблюдалось у 9 (37,5%), стероидного диабета – у 3 (12,5%) из 24 больных.

На втором месте были изменения со стороны органов дыхания, которые выявлены у 9 (20,93%) пациентов: у 5 – в виде легочного фиброза и у 4 – ЛАГ. Изменения ЦНС наблюдались у 6 (13,95%) пациентов: ишемический инсульт – у 4, КН – у 2. Патология почек выявлена у 4 (9,3%) больных, у трех из них – со снижением СКФ и у одного – с развитием терминальной ХПН (как исход тяжелого течения ВН).

В процессе наблюдения зарегистрировано 7 (4,7%) летальных случаев (рис. 4). В основном это были женщины молодого возраста (медиана – 36 [26; 46] лет), с длительностью заболевания от 2 до 11 лет (медиана – 7,5 [2; 11] года), умершие в среднем через $1,23 \pm 1,15$ года после первого визита.

У большинства больных причиной летального исхода было поражение ЦНС (n=4), с развитием ишемического инсульта у двоих, геморрагического инсульта у одного и у одной пациентки – рецидивирующего поперечного миелита с нижним парапарезом и нарушением функции тазовых органов, с признаками выраженной органической деменции и дисциркуляторной энцефалопатии. Одна пациентка с терминальной ХПН погибла от уремического отека легких вследствие тяжелого течения ВН. Летальный исход у одной больной, 37 лет, был связан с тяжелой сердечно-легочной недостаточностью на фоне хронического декомпенсированного легочного сердца, обусловленного ЛАГ, ранее у нее диагностировался overlap-синдром (СКВ в сочетании с системной склеродермией).

одном случае, вероятно, из-за небольшой давности заболевания (медиана – 3 [0,7; 10] года). У 10 (43,48%) из 23 пациентов НП, выявленные во время первого визита, были связаны с приемом ГК. У пяти из них отмечались изменения со стороны костно-мышечной системы в виде асептического некроза головок бедренных костей (n=2) и стероидной спондилопатии (n=3). Наличие стероидной катаракты диагностировано у трех, стероидного диабета – у двух пациентов. На втором месте были изменения со стороны органов дыхания, обнаруженные у 7 (30,43%) из 23 больных: легочный фиброз у трех и ЛАГ у четырех больных. У 6 (26,09%)

И у последней пациентки, 26 лет, причиной смерти было вторичное поражение почек с развитием острого почечного повреждения (ишемической почки) на фоне АФС, проявившегося, кроме этого, тяжелой тромбоцитопенией, тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии с развитием высокой ЛАГ с выраженной дыхательной недостаточностью.

Поскольку число летальных случаев составило менее 5% (4,7%), что повлияло бы на значимость результатов статистического анализа, для определения предикторов неблагоприятного исхода СКВ в качестве конечной точки наблюдения (исхода) было взято увеличение ИП (ΔИП) на 1 балл и выше. Частота таких случаев при заключительном визите составила более 10% (28,7%).

Значимыми предикторами неблагоприятного исхода (развитие НП) явились высокая активность (по индексу SLEDAI-2K), острое течение и возраст пациента в дебюте заболевания (чем старше пациент, тем больше вероятность развития НП), а также частые обострения СКВ (табл. 6). При этом проводимая терапия ГК (в среднем 7,4 г/сут на одного больного) в данном анализе при данной продолжительности наблюдения не была предиктором неблагоприятного исхода.

Обсуждение. Согласно результатам многочисленных исследований, проведенных в последние десятилетия, существуют некоторые различия между эпидемиологическими, демографическими, генетическими, клиническими и социально-экономическими факторами у больных СКВ с разной расовой и этнической принадлежностью [15–17].

В ряде работ приводятся убедительные данные о худшей выживаемости пациентов с СКВ в развивающихся странах, что связано с недостаточным образовательным уровнем населения, отказом от рекомендуемой терапии, низким уровнем медицинской помощи [18–20]. Например, в афроамериканской популяции, по сравнению с кавказоидами, отмечается в 3 раза большая распространенность СКВ с развитием заболевания в более раннем возрасте и высокой смертностью [21–25]. Согласно другому исследованию, афроамериканские пациенты с СКВ имели высокий риск прогрессирования ХПН, по сравнению с кавказоидами, так как у них чаще выявлялся диффузный пролиферативный гломерулонефрит, с выраженной уремией, гипокомplementемией, тромбоцитопенией, ренальной анемией и артериальной гипертензией [26].

У большей части иранских пациентов клинические проявления СКВ характеризовались артритом (83,2%), кожным синдромом (81,1%), ГН (66,4%) и ВН (66,4%), реже – поражением ЦНС (23,4%) и легких (21,5%), с высокой иммунологической активностью (повышение уровня анти-дсДНК – у 82,3%, АНА – у 86,4%). Частота поражения почек в иранской когорте была значительно больше, чем в европейской, в то время как ГН регистрировались с одинаковой частотой, в связи с чем не исключалось влияние генети-

Таблица 6. Анализ предикторов исхода СКВ
Table 6. Analysis of predictors for SLE outcome

| Параметры | ОШ | 95% ДИ | p |
|-------------------------|------|------------|-------|
| Возраст | 1,05 | 1,001–1,01 | <0,05 |
| Длительность СКВ | 1,06 | 0,97–1,16 | нз |
| Длительность наблюдения | 1,01 | 0,63–1,63 | нз |
| SLEDAI-2K | 1,13 | 1,05–1,21 | <0,05 |
| SFI | 1,89 | 1,02–3,49 | <0,05 |
| Острое течение | 1,0 | | нз |
| Подострое течение* | 0,67 | 0,21–2,10 | нз |
| Хроническое течение* | 0,20 | 0,04–0,91 | <0,05 |
| Прием ГК | 0,91 | 0,81–1,03 | нз |

Примечание. Нз – нет значимых различий. * – показатели даны в сравнении с острым течением СКВ.
Note. NSD – no significant differences. * The values are given in comparison with those in acute SLE.

ческих и климатических факторов на формирование этнического субтипа СКВ у данной когорты больных [16].

В испанском когортном исследовании RELESSER с включением 4024 пациентов с СКВ 90% составили женщины молодого возраста (средний возраст – 35,4±15,1 года), со средней длительностью заболевания 11,5 года (от 0,6 года до 19 лет). В этой когорте наиболее распространенными клиническими проявлениями СКВ были ГН (79,8%), артрит (77,9%), поражение кожи (острая кожная волчанка у 55,2% и хроническая кожная волчанка у 21,0%), язвы полости рта (46,1%) и ВН IV класса (32,1%). Иммунологические нарушения в испанской когорте были обнаружены только у 85,8% больных [27].

В нашем исследовании с включением пациентов преимущественно азиатской расы также были выявлены особенности клинико-лабораторных проявлений и вариантов течения СКВ. Преобладали пациенты с высокой активностью (67%), часто встречалось острое течение (32%). Среди клинических проявлений СКВ преобладало поражение кожи (72,67%), серозных оболочек (60,67%) и почек (52,67%). Кроме этого, большинство больных КК имели высокую иммунологическую активность (повышение уровня анти-дсДНК у 93,10%, дефицит С3- и С4-компонентов комплемента у 97,18%) с высокой частотой позитивности по АНФ (94%).

Среди пациентов с СКВ из Южной Кореи в основном регистрировались ГН (93%), артрит (66%) и ВН (50%), отмечалась высокая частота иммунологических нарушений (93%) [28].

Пациенты с СКВ из Северной Африки, в частности из Туниса, отличались большей частотой распространенности волчаночного дерматита (фотосенсибилизация – у 67,6%, скуловая сыпь – у 68,7%), ВН (49,5%) и иммунологических нарушений (44,8%), которые преимущественно были представлены антителами к Sm-антигену [29].

В крупном многоцентровом исследовании, проведенном в Канаде, у большинства афрокарибских пациентов и выходцев из Азии выявлен ВН. Пациенты из Азии были моложе, имели высокую активность СКВ, что требовало

длительной терапии ПЗ и циклофосфаном, ведущей к развитию НП, которые наряду с низкими социальными доходами были предикторами неблагоприятного исхода заболевания [17].

Известно, что возраст дебюта и длительность СКВ оказывают существенное влияние на развитие НП и частоту различных осложнений [30, 31]. В нашем исследовании длительность СКВ (от момента появления первых симптомов) напрямую влияла на вероятность возникновения НП, связанных как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. Так, во время первого визита длительность СКВ была невелика (около 3 лет) и НП были обнаружены лишь у 15,33% больных. Чаще встречались изменения, обусловленные приемом ГК (43,48%), несколько реже – поражением органов дыхания (30,43%) и ЦНС (26,09%).

Как известно, высокий риск развития НП на фоне приема ГК может быть связан как с длительностью их применения, так и с кумулятивной дозой [32, 33]. Применение ПЗ в дозе >7,5 мг/сут значительно повышает риск развития стероидной катаракты [относительный риск (ОР) 2,41; $p < 0,05$], остеопоротических переломов (ОР 2,16; $p < 0,05$) и сердечно-сосудистых повреждений (ОР 1,54; $p < 0,05$) по сравнению с меньшей дозировкой [34]. В нашем исследовании неблагоприятные реакции, обусловленные длительным приемом ГК, в 50% случаев были представлены изменениями со стороны костно-мышечной системы в виде асептического некроза головок бедренных костей (20%) и стероидной спондилопатии (30%), реже диагностировались стероидная катаракта

(30%) и стероидный диабет (20%). Однако проводимая терапия ГК в КК больных не была предиктором органических повреждений (ОР 0,91; $p > 0,05$).

Предикторами развития новых НП, по данным некоторых когортных исследований, являются старший возраст пациентов в дебюте СКВ, высокая активность, вовлечение почек и ЦНС, длительное применение ЦФ. Они чаще возникают в афроамериканской популяции, чем в европейской [35–39]. В других исследованиях эти различия одни авторы связывают с влиянием генетических и климатических факторов, другие – в большей мере с низкими социально-экономическими условиями, в меньшей степени – с расовой и этнической принадлежностью [18, 19].

Заключение. Таким образом, пациенты КК отличались наличием высокой и очень высокой клинико-лабораторной активности (40,6 и 26,6% соответственно), преимущественно острого и подострого варианта течения СКВ (32 и 40% соответственно), выраженными иммунологическими нарушениями. В КК среди клинических проявлений СКВ преобладало поражение кожи (73%), серозных оболочек (61%) и почек (53%). НП на момент включения выявлены у 15,33% больных. Чаще они были представлены изменениями, обусловленными приемом ГК. Однако проводимая терапия ГК в КК больных не была предиктором органических повреждений. Значимыми предикторами неблагоприятного исхода у наших пациентов являлись старший возраст пациентов в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения СКВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429-81.
[Nasonov EL. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical recommendations for rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429-81 (In Russ.).]
- Иванова ММ. Прогноз заболевания и особенности лечения больных системной красной волчанкой в различных возрастных группах. *Терапевтический архив*. 1985; (6):125-8
[Ivanova MM. The prognosis of the disease and treatment features of patients with systemic lupus erythematosus in various age groups. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 1985;(6): 125-8 (In Russ.).]
- Villa-Blanco I, Calvo-Alen J. Utilizing registries in systemic lupus erythematosus clinical research. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012; 8:353-60. doi: 10.1586/eci.12.20
- Pego-Reigosa JM, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, et al. Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;0:1-10.
- Pons-Ester GJ, Saurit V, Alarson GS, et al. The impact of systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus*. 2012;21(13):1397-404. doi: 10.1177/0961203312458465. Epub 2012 Aug. 31.
- Ihes L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Aug;67(8):1180-5. doi: 10.1022/acr.22539
- Kasitanon N, Intaniwet T, Wangkaew S, et al. The clinically quiescent phase in early-diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5): 868-75. doi: 10.1039/rheumatology/key.406. Epub 2014 Oct. 21.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai A, Alarson G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
- Nived O, Jonsen A, Bengtsson A, et al. High predictive value of Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:398-400.
- The American of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
- Тареева ИЕ, Янушкевич ТН. Волчаночный нефрит у мужчин и женщин. *Ревматология*. 1985;(2):14-6.
[Tareeva IE, Yanushkevich TN. Lupus nephritis in men and women. *Revmatologiya*. 1985;(2):14-6 (In Russ.).]
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3 Suppl:1-150.
- Akbarian M, Faezi ST, Gharibdoost F, Shahram F. Systemic lupus erythematosus in Iran: A study of 2280 patients over 33 years. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):374-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01547.x
- Flower C, Hennis AJ, Hambleton IR, et al. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: Incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res*. 2012;64(8):1151-8. doi: 10.1002/acr.21656
- Peschken CA, Katz SJ, Silverman E, Pope JE. The 1000 Canadian faces of lupus: Determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol*. 2009;36(6): 1200-8. doi: 10.3899/jrheum.080912
- Cervera R, Khamashta MA, Font J. Morbidity and mortality in lupus erythematosus during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. European working party on systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:167-75. doi: 10.1097/00005792-199905000-00003
- Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of

- systemic lupus erythematosus 1950–1992. *Arthritis Rheum.* 1999;42:46–50. doi: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<46::AID-ANR6>3.0.CO;2-2
20. Kammer GM, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:475–92. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70152-6
21. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII (correction of VIII). Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001;45:191–202. doi: 10.1002/1529-0131(200104)45:2<191::AID-ANR173>3.0.CO;2-2 Erratum in: *Arthritis Rheum* 2001;45:306.
22. Alarcon GS, Roseman J, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. Lupus in minority populations, nature versus nurture. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1173–80. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1173::AID-ART5>3.0.CO;2-A
23. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1992;19:1559–65.
24. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int.* 1997;51:1188–95. doi: 10.1038/ki.1997.162
25. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med.* 1990;150:849–53. doi: 10.1001/archinte.1990.00390160099020
26. Franco C, Yoo W, Franco D, Xu Z. Predictors of end stage renal disease in African Americans with lupus nephritis. *Bull NY Hospital Joint Dis.* 2010;68(4):251–6.
27. Rúa-Figueroa I, Richi P, Lopez-Longo FJ, et al. Comprehensive Description of Clinical Characteristics of a Large Systemic Lupus Erythematosus Cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) With Emphasis on Complete Versus Incomplete Lupus Differences. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jan;94(1):e267. doi: 10.1097/MD.0000000000000267
28. Joo YB, Bae SC. Assessment of clinical manifestations, disease activity and organ damage in 996 Korean patients with systemic lupus erythematosus: Comparison with other Asian populations. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):117–28. doi: 10.1111/1756-185X.12462
29. Khanfir MS, Houman MH, Cherif E, Hamzaoui A. TULUP (TUNISIAN LUPUS): A multicentric study of systemic lupus erythematosus in Tunisia. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):539–46. doi: 10.1111/1756-185X.12152
30. Bertoli M, Alarcon GS, Tsokos GC, et al, editors. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Systemic lupus erythematosus, a Companion to Rheumatology. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier; 2007. P. 1–18.
31. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8:287–92. doi: 10.1191/096120399678847786
32. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):352–61. doi: 10.16/j.semarthrit.2013.05.003
33. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile – onset systemic lupus erythematosus: a multi-center cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):501–7. doi: 10.1002/art.11205
34. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus.* 2016;25(7):719–26. doi: 10.1177/0961203315627199
35. Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE treatment and Research Group Registry III: Association on autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res.* 2014;Article ID 809389, 8 p. doi: 10.1155/2014/809389
36. Goncalves MJ, Sousa S, Ines LS, et al. Characterization of damage in Portuguese lupus patients: analysis of a national lupus registry. *Lupus.* 2015 Mar;24(3):256–62. doi: 10.1177/0961203314555172
37. Ribí C, Trendelenburg M, Gayet-Ageron A, et al. The Swiss systemic lupus erythematosus Cohort Study (SSCS)-cross-sectional analysis of clinical characteristics and treatments across different medical disciplines in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13990. doi: 10.4414/smw.2014.13990
38. Ten CL, Ling GR, Aishan WS. The Sarawak lupus cohort: clinical features and disease patterns of 633 SLE patients in a single tertiary centre from East Malaysia. *Rheumatol Int.* 2015 Jan;35(1):153–7. doi: 10.1007/s00296-014-3057-4
39. Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000098. doi: 10.1136/lupus-2015-000098

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.12.2019/15.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Исследование выполнено в рамках научной темы № АААА-А19-119021190145-2 «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

The investigation has been conducted within the framework of the science topic No. АААА-А19-119021190145-2 «Multimodal approaches to choosing an innovative therapy for systemic connective tissue diseases».

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Каримова Э.Р. <https://orcid.org/0000-0003-1378-8477>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Джузенова Ф.С. <https://orcid.org/0000-0002-4810-4875>

Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Джишамбаев Э.Ж. <https://orcid.org/0000-0002-0654-5963>