

# Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой

Клюквина Н.Г.<sup>1</sup>, Асеева Е.А.<sup>2</sup>, Ломанова Г.В.<sup>1</sup>, Ведерникова Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра ревматологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия <sup>1</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>2</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia <sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia <sup>1</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991 <sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Наталья Геннадьевна Клюквина; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Contact:** Natalia Klyukvina; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

Поступила 23.04.14

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с полиорганным поражением и вариабельной симптоматикой. СКВ характеризуется чередованием периодов стабильного состояния (ремиссий) и активных проявлений (обострений). Оценка активности и выявление прогностически неблагоприятных факторов является основной задачей при мониторинге больных СКВ, однако «золотого стандарта» до сих пор не разработано. Существующие методы определяют либо активность СКВ на момент обследования и динамику этого параметра в процессе наблюдения и лечения, либо развитие необратимого повреждения. Оценка индекса тяжести (ИТ) заболевания позволяет совместить в себе все компоненты.

**Цель** исследования — оценка клинического значения и прогностической информативности ИТ у больных СКВ.

**Материал и методы.** Проанализировано 146 больных мужского пола с достоверным диагнозом СКВ в возрасте от 15 до 64 лет, наблюдавшихся в течение 15-летнего периода. Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов оценки активности заболевания. Для характеристики течения и исходов СКВ использовались ИТ и индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index (SDI). ИТ и индекс повреждения на 1, 5, 10-й годы заболевания анализировались в динамике у 133, 91 и 63 больных соответственно.

**Результаты.** Выявлены достоверные корреляции между ИТ на момент включения и показателями, отражающими течение и активность СКВ. Анализ динамики ИТ показал, что в течение первых 5 лет болезни максимальное его нарастание наблюдалось у больных с возрастом дебюта СКВ <20 лет. При сочетании СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома отмечалось более выраженное нарастание ИТ по сравнению с больными, которые не имели таких нарушений. Максимально высокие показатели выживаемости отмечены у больных с «ранним» ИТ, равным 0.

**Вывод.** ИТ является хорошим показателем, отражающим «накопленную» активность заболевания. Он нарастает с увеличением давности заболевания, при этом его увеличение может происходить на любых стадиях болезни. Эта динамика зависит от варианта течения заболевания, сроков установления диагноза, сопутствующей патологии. ИТ хорошо коррелирует с традиционно используемыми при СКВ показателями активности и повреждения, а также частотой обострений заболевания, что свидетельствует о возможности использования ИТ в качестве прогностического маркера.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; мониторинг больных; оценка активности и повреждения; индекс тяжести; прогноз.

**Для ссылки:** Клюквина НГ, Асеева ЕА, Ломанова ГВ и др. Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):410–416.

## SEVERITY INDEX IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Klyukvina N.G.<sup>1</sup>, Aseeva E.A.<sup>2</sup>, Lomanova G.V.<sup>1</sup>, Vedernikova E.A.<sup>1</sup>

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with multiple organ dysfunction and variable symptoms. SLE is characterized by an alternation of the periods of a stable state (remissions) and active manifestations (exacerbations). To assess disease activity and to identify poor predictors are a major task when monitoring patients with SLE; however, its gold standard has not been created so far. The existing methods determine either SLE activity at examination and changes in this indicator during follow-up and treatment or the development of an irreversible damage. Severity index (SI) estimation allows a combination of all components.

**Objective:** to assess the clinical and prognostic informative values of SI in patients with SLE.

**Subjects and methods.** One hundred and forty-six male patients aged 15 to 64 years with a valid diagnosis of SLE who had been followed up for 15 years were assessed. The patients underwent conventional clinical, laboratory, and instrumental investigations using the standard methods of disease activity assessment. SI and SLICC/ACR Damage Index (SDI) were used to characterize the course and outcomes of SLE. The SI and SDI were analyzed in 133, 91, and 63 patients over time at 1, 5, and 10 years of the disease, respectively.

**Results.** Significant correlations were found between the SI on study inclusion and the indices reflecting the course and activity of SLE. Analysis of changes in SLE indicated that its maximum increase during the first 5 years of the disease was observed in patients aged < 20 years at the onset of SLE. The patients who had SLE concurrent with secondary antiphospholipid syndrome showed a more marked SI rise than those without these abnormalities. The highest survival rates were noted in patients with an early SI of 0.

**Conclusion.** SI is a good indicator reflecting the accumulated activity of the disease. It increases with longer disease duration; moreover, its rise may occur at any disease stages. This trend depends on the form of the disease, the time of diagnosis, and the presence of comorbidity. SI correlates well with the activity and damage indices traditionally used in SLE and with the frequency of exacerbations, suggesting that SI may be used as a prognostic marker.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; patient monitoring; activity and damage assessment; severity index; prognosis.

**Reference:** Klyukvina NG, Aseeva EA, Lomanova GV, et al. Severity index in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):410–416.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-410-416>

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с мультиорганным поражением и вариабельным течением [1]. Симптоматика крайне разнообразна, клиническая картина у каждого больного индивидуальна, поэтому СКВ называют «многоликим заболеванием» [2]. Течение СКВ характеризуется у большинства больных чередованием периодов относительно стабильного состояния и рецидивов активности и зачастую непредсказуемо. СКВ ранее считалась фатальным заболеванием, однако в XXI в. на фоне применения современных методов лечения нередко регистрируется развитие полной и стойкой ремиссии. Недавние достижения в лечении значительно увеличили выживаемость больных с наиболее тяжелыми и жизненно опасными проявлениями [3, 4]. В то же время достаточно высок процент необратимого повреждения внутренних органов вследствие как самого заболевания, так и проводимой терапии. Не потеряла своей актуальности проблема снижения продолжительности и качества жизни – у части больных развиваются тяжелые обострения или сопутствующие состояния, приводящие к летальному исходу или стойкой инвалидизации [5]. Краеугольным камнем курации пациентов и разработки новых методов лечения СКВ является мониторинг больных. При этом у ревматологов постоянно возникает необходимость с математической точностью оценивать текущую активность, анализировать течение заболевания и прогнозировать исходы.

За последние 50 лет было разработано более 40 методов оценки активности СКВ. Целесообразность создания таких инструментов была продиктована главным образом необходимостью контролировать эффективность лечения [6]. В настоящее время наиболее часто используются индексы SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и его модификация SLEDAI-2K; SLAM (Systemic Lupus Activity Measure); ECLAM (European Community Lupus Activity Measure); BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), которые продемонстрировали хорошую корреляцию между собой [7–9]. В России в клинической практике до сих пор с успехом применяется классификация активности СКВ, разработанная академиком В.А. Насоновой [4, 10]. Однако ни одна из существующих систем не является общепринятой. Отсутствие «золотого стандарта» объясняется неоднородностью подходов к оценке активного органного поражения, возможностью существования скрытых изменений

со стороны отдельных органов (что не всегда учитывается при подсчете баллов), «весом» каждого критерия в баллах (в одних шкалах оценивается наличие или отсутствие симптома, а в других – его выраженность) и других факторов (например, технические сложности при обработке шкалы BILAG) [11]. Индексы активности СКВ являются неотъемлемым компонентом при проведении клинических исследований и позволяют оценить эффективность лечения в течение определенного временного промежутка, однако при сравнении различных когорт и проведении долгосрочных наблюдений не всегда оказываются полезны. Достаточно сложно оценить активность заболевания на протяжении всего периода болезни ввиду частых и иногда непродолжительных колебаний активности.

Однако необходимость такой оценки очевидна: в последние годы было показано, что стойкая активность СКВ является значимым предиктором и смертности, и органного повреждения [12, 13]. Важно понимание «бремени активности» на протяжении болезни: оно определяется вовлечением отдельных органов, тяжестью их поражения и продолжительностью активного воспалительного процесса [14, 15].

Заслуживающей внимания попыткой исправить ситуацию представляется предложение использовать «корректируемый» SLEDAI и индекс тяжести (ИТ) СКВ.

D. Ibanez и соавт. [16] первыми предложили оценивать активность заболевания не одномоментно, а на протяжении длительного периода, чтобы тем самым охарактеризовать «тяжесть» течения СКВ. Для этого был проведен анализ течения и исходов заболевания у 575 больных СКВ, период наблюдения которых составил 4594 пациенто-года. Активность СКВ оценивали у каждого больного в среднем во время 23 визитов на протяжении 8 лет. Условиями включения в исследование были наличие как минимум трех визитов к ревматологу и отсутствие перерыва в наблюдении в течение 18 мес. При каждом визите определялся «корректируемый» индекс SLEDAI (AMS – Adjusted Mean SLEDAI) на основании площади под кривой, отражающей динамику активности заболевания с течением времени. Регрессионный анализ выявил, что AMS в данной группе оказался предиктором органного повреждения и поражения коронарных артерий. Несомненно, такой подход позволяет более точно охарактеризовать тяжесть заболевания, но требует как регулярных визитов пациентов, так и наличия достаточного количества свободного времени и определенных математических навыков у исследователей, что не всегда осуществимо в реальной клинической практике.

Более простым методом представляется вычисление ИТ, предложенного J.D. Katz и соавт. [17] около 20 лет назад. При подсчете ИТ учитываются наличие определенных клинических и лабораторных признаков и степень их выраженности за период болезни (табл. 1).

ИТ отличается от индексов активности. Последние представляют собой оценку состояния больного на момент обследования, тогда как ИТ отражает кумулятивную активность заболевания и факт поражения жизненно важных органов и систем, таких как почки и ЦНС. По мнению авторов индекса, он также может оказаться полезным при изучении влияния демографических и социально-экономических факторов на течение СКВ и при сравнении особенностей заболевания в различных груп-

Таблица 1 Определение ИТ СКВ

1 балл	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Самый низкий гематокрит за период болезни – от 30 до 37%</li> <li>· Протеинурия <math>\geq 2+</math></li> <li>· Самый высокий креатинин за период болезни от 1,3 до 3 ммоль/л</li> <li>· Наличие 4–6 критериев ACR</li> </ul>
2 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Наличие поражения ЦНС (эпилепсия или органические мозговые синдромы)</li> <li>· Поражение легких (волчаночный пневмонит, легочные геморрагии, легочная гипертензия)</li> <li>· Снижение гематокрита в течение болезни <math>&lt; 30\%</math></li> <li>· Повышение креатинина <math>&gt; 3</math> ммоль/л когда-либо</li> <li>· Диффузный пролиферативный волчаночный нефрит по данным биопсии</li> <li>· <math>\geq 7</math> критериев ACR</li> </ul>

**Примечание.** ACR – Американская коллегия ревматологов, ЦНС – центральная нервная система.

пах. Нам удалось найти единственную работу, в которой была проведена оценка ИТ СКВ у мужчин и женщин [18]. При сравнении 18 мужчин и 36 женщин, не различавшихся по возрасту, продолжительности заболевания и этнической принадлежности, ИТ у мужчин оказался выше такового у женщин. Больные мужского пола имели более высокую, по сравнению с женщинами, частоту некоторых параметров, входящих в ИТ: протеинурии (78 и 53%), повышения креатинина (50 и 31%), поражения ЦНС (28 и 3%) и легких (11 и 3%). Более 7 критериев ACR за период болезни отмечено у 39% мужчин и 19% женщин. Антитела к кардиолипину и венозные тромбозы у больных СКВ мужского пола регистрировались чаще, чем у женщин (56 и 28%; 31 и 6% соответственно). Сами авторы отмечали, что ввиду небольшого количества больных и ретроспективного анализа группы окончательные выводы делать рано, и идеальным для изучения вопросов полового диморфизма СКВ (в том числе и вариантов заболевания) может считаться только проспективное исследование достаточного числа пациентов, включенных в дебюте заболевания.

Вышеупомянутое исследование не затронуло ряд вопросов. Как соотносился ИТ с традиционно используемыми индексами активности заболевания? Какое прогностическое значение может иметь данный индекс? Позволяет ли ИТ решить вопрос о необходимости изменения или интенсификации терапии?

Располагая достаточно большой группой больных СКВ, прослеженных в течение длительного периода, мы подсчитали ИТ на различных сроках болезни, определили его корреляцию с параметрами активности СКВ и проследили его динамику в течение заболевания.

### Материал и методы

Включено 146 больных мужского пола в возрасте от 15 до 64 лет, наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой в течение 15-летнего периода. Все больные соответствовали диагностическим критериям ACR [19, 20]. Длительность заболевания (с момента появления первого симптома) варьировала от 2 до 504 мес (в среднем 84 мес).

Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определялась по классификации В.А. Насоновой и с использованием индексов SLEDAI-2K и SLAM. Для оценки течения и исходов заболевания использовались ИТ и индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index (SDI). ИТ и SDI на 1, 5, 10-й годы заболевания анализировались в динамике у 133, 91 и 63 больных соответственно. Выживаемость больных оценивали по методу Каплана–Мейера. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Корреляция индекса тяжести с особенностями клинической картины системной красной волчанки на момент включения.** На момент включения в группу преобладали больные с ИТ 1–4 балла (73,3%), средний ИТ в целом по группе составлял  $3,29 \pm 1,85$  балла. Низкие значения ИТ (0–2 балла) были зарегистрированы

у 52 (35,6%), умеренные (3–5 баллов) – у 74 (50,7%), высокие – у 20 (13,7%) больных. Пациенты с высоким ИТ (6–8 баллов) имели более молодой возраст дебюта заболевания, чем больные с низкими и умеренными значениями ИТ.

Выявлена достоверная корреляция между ИТ на момент включения и показателями, отражающими течение и активность СКВ: возрастом дебюта заболевания ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,01$ ), длительностью болезни ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,05$ ), числом критериев ACR за период болезни ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ), индексами SLAM ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ), SLEDAI ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ), SLICC ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ), а также числом обострений ( $4,23 \pm 2,48$ ;  $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ; рис. 1).

**Ассоциация «раннего» индекса тяжести с параметрами системной красной волчанки.** В первый год заболевания у 58 (39,7%) больных ИТ равнялся 0 (1-я группа), у 61 (41,8%) – 1–2 баллам (2-я группа), у 27 (18,5%) – 3 баллам и более (3-я группа; табл. 2).

Больные с наиболее высокими значениями ИТ ( $\geq 3$  баллов) в первые 12 мес заболевания имели меньшую длительность болезни до установления диагноза, высокую частоту острого течения СКВ, меньшую частоту вторичного АФС (что косвенно отражает редкость хронического течения СКВ в данной группе), более высокие значения индекса повреждения в первый год заболевания и более высокие показатели летальности в дальнейшем.

**Динамика индекса тяжести.** Согласно имеющимся критериям, ИТ со временем может увеличиваться (что происходит при развитии обострений заболевания и в первую очередь при вовлечении новых органов в патологический процесс) или оставаться неизменным (при развитии стойкой ремиссии СКВ). В нашей группе имели место обе ситуации, при этом увеличение ИТ могло наблюдаться на любых сроках заболевания (табл. 3).

Абсолютное большинство больных в группе получали иммуносупрессивную терапию, направленную на подавление активности заболевания и достижение ремиссии. Это объясняет достаточно большой процент пациентов, у которых в процессе наблюдения ИТ не менялся. Однако в ряде случаев даже на фоне проводимой терапии отмечались обострения и регистрировалось нарастание ИТ, что хорошо согласуется с характерной для СКВ непредсказуемостью течения и возможностью вовлечения новых органов в патологический процесс на любом этапе заболевания. Также следует отметить, что в течение первых 5 лет болезни максимальное нарастание ИТ отмечалось у молодых больных с возрастом дебюта СКВ  $< 20$  лет. При сочетании СКВ и вторичного АФС также отмечалось более выраженное нарастание ИТ за десятилетний период по сравнению с больными СКВ без АФС.

**Связь динамики индекса тяжести с параметрами, характеризующими активность и течение заболевания.** Мы разделили больных на несколько групп в зависимости от счета ИТ на 1, 5, 10-м годах заболевания и проанализировали ассоциацию динамики ИТ за 5 и 10 лет с некоторыми параметрами, характеризующими СКВ и проводимое лечение (табл. 4 и 5).

У 91 больного проведен анализ на 1-м и 5-м годах заболевания. За этот период ИТ оставался без изменения у 40 (1-я группа), увеличивался на 1–2 балла у 36 (2-я группа) и на 3 балла и более – у 15 больных (3-я группа; см. табл. 4).

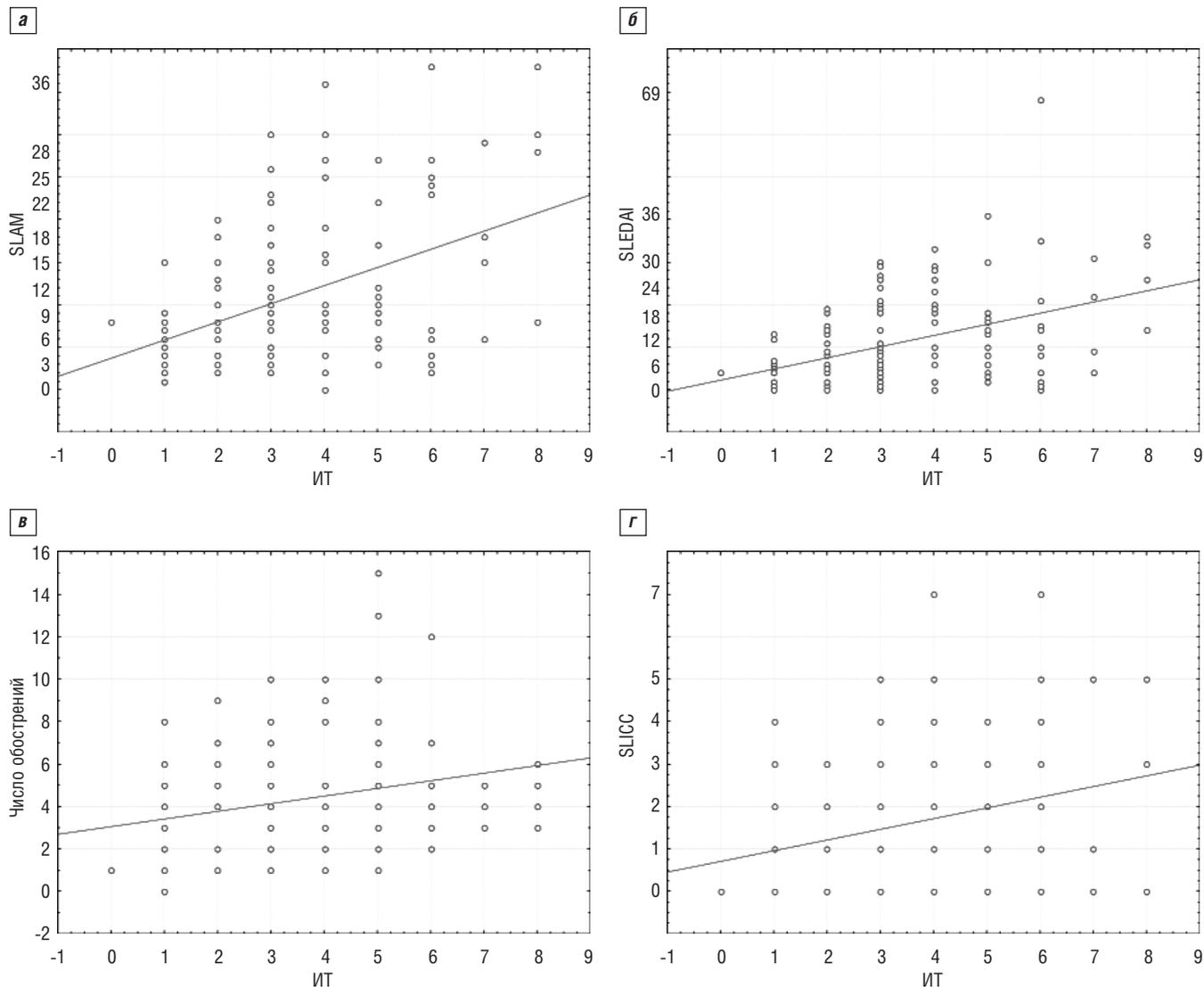


Рис. 1. Корреляция ИТ с показателями активности и особенностями течения СКВ: а – SLAM, б – SLEDAI, в – числом обострений, г – SLICC

В среднем по группе за 5 лет ИТ увеличивался на  $1,16 \pm 1,36$  балла. Максимальное нарастание ИТ отмечено у более молодых больных. Также у больных 3-й группы (увеличение ИТ на 3 балла и более) отмечены достоверно более высокие показатели летальности и необратимого ор-

ганного повреждения. Кроме того, нарастание ИТ в первые 5 лет заболевания коррелировало с увеличением индекса повреждения за 5 ( $r=0,29$ ) и 10 ( $r=0,39$ ) лет заболевания.

Аналогичный анализ был проведен у 63 больных за 10 лет наблюдения (см. табл. 5).

Таблица 2 Сравнение больных с различными значениями ИТ на ранних сроках СКВ

Показатель	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=61)	3-я группа (n=27)
Возраст, годы, M±SD	34,4±11,3	32,0±11,6	32,7±15,4
Длительность болезни до установления диагноза, мес, M±SD	82,8±69,6*	15,9±30,8*	4,6±3,7*
Течение СКВ, n (%):			
острое	3 (5,2)	31 (50,8)	23 (85,2)
подострое	9 (15,5)	10 (16,4)	4 (14,8)
хроническое	46 (79,3)	20 (32,8%)	0
Частота АФС, n (%)	24 (41)*	10 (16,3)	7 (25,9)
Летальность, n (%)	8 (13,8)	10 (16,3)	7 (25,9)
SDI 1-й год, M±SD	0,16±0,4 (n=57)*	0,03±0,18 (n=56)	0,55±0,9 (n=20)*
SDI 5-й год, M±SD	0,6±0,8 (n=50)	0,7±1,1 (n=34)	0,71±0,75 (n=7)
SDI 10-й год, M±SD	1,19±1,41 (n=36)	1,04±1,26 (n=23)	1,25±1,25 (n=4)

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; SDI – индекс повреждения, АФС – антифосфолипидный синдром.

Таблица 3 Динамика ИТ у больных СКВ в разные периоды болезни, число больных, n (%)

Временные интервалы	ИТ без изменения	Увеличение ИТ на 1-2 балла	Увеличение ИТ на 3 балла и более
1-5 лет (n=91)	40 (43,9)	39 (39,6)	15 (16,5)
5-10 лет (n=63)	34 (53,9)	19 (30,2)	10 (15,9)
1-10 лет (n=63)	20 (57,1)	9 (25,7)	6 (17,2)

Таблица 4 Характеристика больных с различной динамикой ИТ за первые 5 лет болезни

Признак	1-я группа (ИТ без изменений, n=40)	2-я группа (увеличение ИТ на 1-2 балла, n=36)	3-я группа (увеличение ИТ на 3 балла и более, n=15)
Возраст больных, годы, M±SD	37,8±11,0*	34,4±11,5	30,8±8,6*
Кумулятивная доза ГК, г, M±SD	35,7±28,3	38,0±22,2	31,4±24,9
Использование цитотоксиков, n (%)	19 (47,5)	11 (30,5)	7 (46,6)
Применение аминоинолиновых препаратов, n (%)	15 (37,5)	14 (38,9)	5 (33,3)
Применение ГК внутривенно, n (%)	27 (67,5)	15 (41,6)	11 (73,3)
Сопутствующий АФС, n (%)	13 (32,5)	12 (33,3)	6 (40)
Летальность, n (%)	4 (10)*	3 (8,3)*	6 (40)*
SDI-5, M±SD	0,4±0,59*	0,75±1,02*	1,14±1,17*

Примечание. \* – p<0,05, SDI- 5 – индекс повреждения на 5-й год, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 5 Характеристика больных с различной динамикой ИТ за 10 лет

Признак	1-я группа (ИТ без изменений, n=19)	2-я группа (увеличение ИТ на 1-2 балла, n=25)	3-я группа (увеличение ИТ на 3 балла и более, n=19)
Возраст больных, годы, M±SD	38,7±11,7*	41,3±11,4*	34,7±7,06*
Кумулятивная доза ГК, г, M±SD	39,6±28,5	46,5±27,9	39,4±23,4
Использование цитотоксиков, n (%)	7 (36,8)	9 (36)	8 (42,1)
Применение аминоинолиновых препаратов, n (%)	7 (36,8)	9 (36)	7 (36,8)
Применение ГК внутривенно, n (%)	11 (57,8)	14 (56)	13 (68,4)
Сопутствующий АФС, n (%)	4 (21)	11 (44)	10 (52,6)
Летальность, n (%)	1 (5,6)*	0 *	6 (31,6)*
SDI-10, M±SD	0,68±0,88*	1,0±0,86*	18±1,58*

Примечание. SDI-10 – значения индекса повреждения через 10 лет.

Наблюдались практически аналогичные ассоциации: при максимальном нарастании ИТ больные были моложе, у них достоверно чаще отмечались летальные исходы и они имели более высокие значения индекса необратимого повреждения. Как уже отмечалось, больные с вторичным АФС при 10-летнем наблюдении демонстрировали более выраженную динамику ИТ. В среднем за 10 лет ИТ у 63 больных увеличился на 1,96±1,9 балла, и данное увеличение прямо коррелировало с нарастанием индекса повреждения к 10-му году заболевания (среднее увеличение SDI – 0,98±1,08; r=0,40).

**Анализ выживаемости больных в зависимости от исходного индекса тяжести.** Мы проанализировали выживаемость больных в зависимости от ИТ в первый год заболевания (рис. 2). Максимально высокие показатели выживаемости отмечены у больных с «ранним» ИТ, равным 0 (1-я группа). С наибольшей частотой летальные исходы к 5-му году заболевания встречались в группе больных с исходным ИТ >3 баллов. Таким образом, высокие значения ИТ на первом году болезни можно отнести к прогностически неблагоприятным факторам СКВ. Хорошо известно, что «ранняя летальность» при СКВ (в первые 5 лет от начала болезни) обусловлена в первую очередь активностью заболевания. Составляющие ИТ относятся главным образом к клиническим и лабораторным проявлениям СКВ, поэто-

му полученные нами результаты согласуются с данными других исследований относительно причин летальности больных СКВ.

### Обсуждение

Важными параметрами оценки исходов СКВ являются уровень выживаемости, топика и степень необратимого повреждения органов, частота, скорость развития и длительность ремиссии, а также качество жизни [21–24].

В рандомизированных клинических исследованиях, научных работах и при описании клинических ситуаций активность СКВ оценивается главным образом при помощи различных индексов. Наиболее распространенными и широко используемыми являются шкалы SLAM, SLEDAI, ECLAM и BILAG. Наряду с хорошей воспроизводимостью и сопоставимостью, простотой использования этих методов, в них имеется ряд недостатков, лимитирующих их применение для описания течения заболевания. Во-первых, это «вес» показателей, отражающих поражение органов и систем, в различных индексах варьирует, и поэтому, например, активный волчаночный нефрит может оцениваться разным количеством баллов при использовании различных методов. Во-вторых, в пределах одной системы подсчета те же больные с активным волчаночным нефритом могут иметь меньшее число баллов, чем пациен-

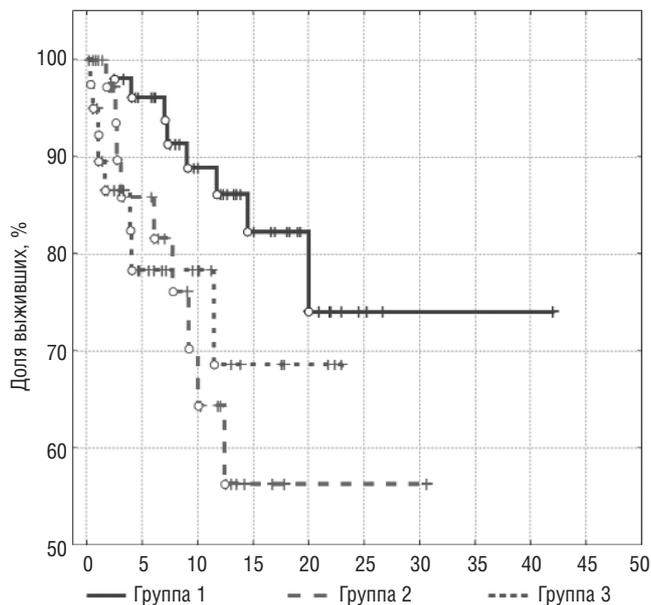


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от ИТ в первый год заболевания

ты с менее неблагоприятными поражениями кожи и суставов. В-третьих, индексы наиболее чувствительны к изменению активности заболевания рамках когортных исследований эффективности лекарственных препаратов или за короткие периоды наблюдения, плохо характеризуют болезнь в целом при длительных исследованиях [25–27]. Данные недостатки ни в коей мере не умаляют достоинств современных методик подсчета активности СКВ, однако индексы активности не всегда могут быть применимы для характеристики заболевания. Невозможно и неправильно оценивать связь тех или иных состояний, возникновение которых связано с длительностью СКВ (например, атеросклеротическое поражение сосудов или остеопороз) с результатом одномоментного определения активности СКВ при помощи индексов, поскольку исходные показатели для их вычисления, как уже отмечалось, различны по своей значимости и могут снижаться или повышаться за короткий период времени [28–31].

Более адекватным инструментом для описания течения СКВ, на наш взгляд, следует считать ИТ, который представляет собой характеристику «накопленной активности» СКВ за период заболевания и тем самым отражает характер течения болезни. Фактически ИТ представляет собой анализ поражения органов, оценку выраженности симптомов и учитывает развитие обострений с вовлечением новых органов в процессе болезни. В зарубежной лите-

ратуре данный индекс используется крайне редко, упоминаний о таком показателе в отечественной литературе нам не встречалось.

В нашем исследовании ИТ хорошо отражал «накопленную» активность заболевания. Проведенный анализ показал, что ИТ нарастал с увеличением давности СКВ, при этом его рост мог происходить на любых стадиях болезни и зависел от варианта ее течения, сроков установления диагноза, сопутствующей патологии. ИТ хорошо коррелировал с традиционно используемыми при СКВ показателями активности и повреждения, а также с частотой обострений заболевания. В многочисленных работах было показано, что активность СКВ и факт рецидивирования являются хорошими предикторами развития необратимого органного повреждения и неблагоприятных исходов СКВ. Корреляция ИТ с показателями активности и повреждения свидетельствует о возможности использования ИТ в качестве прогностического маркера.

Без сомнения, проведенное исследование ответило не на все вопросы. Во-первых, оно носило частично ретроспективный характер, хотя и следует отметить, что ретроспективный подсчет ИТ достаточно легко осуществить за счет простоты метода оценки и четких дефиниций. Во-вторых, ретроспективный характер исследования не позволил нам провести детальный анализ иммуносупрессивной терапии, хотя мы и учитывали применение ГК, цитотоксинов и аминохинолиновых производных. В-третьих, нами регистрировался только сам факт развития рецидивов заболевания, без разделения на умеренные и тяжелые обострения. Кроме того, группа из 60 больных (даже при анализе 10-летней динамики) представляется недостаточной для корректной оценки прогностической значимости ИТ.

Полученные результаты в первую очередь отражают целесообразность использования ИТ для характеристики течения СКВ. Возможно, изучение ИТ в длительном проспективном исследовании позволит определить его место и значимость как маркера исхода СКВ, а также обеспечить подходы к изучению эффективности терапевтических схем.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е издание, исправленное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical recommendations about rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81.]
- Mosca M, Bombardieri S. Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6 Suppl 47):107–13.
- Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13–9. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>.
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. *Современная ревматология*. 2013;(3):33–40. [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus.

- Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2013;(3):33–40. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-11>.
5. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология, 2013;51(3):324–31. [Aseeva EA, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, Zavalskaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324–31]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1508>.
  6. Hag I, Isenberg DA. How does one assess and monitor patients with systemic lupus erythematosus in daily clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):181–94. DOI: 10.1053/berh.2001.0220.
  7. Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
  8. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum*. 1988;31(7):817–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310701>.
  9. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989;32(9):1107–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anr.1780320909>.
  10. Насонова ВА, Фоломеева ОМ. Системная красная волчанка у подростков. Клиническая медицина. 1986;64(1):30–8. [Nasonova VA, Folomeeva OM. Systemic lupus erythematosus at teenagers. *Klinicheskaya meditsina*. 1986;64(1):30–8. (In Russ.)]
  11. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10(5):541–7.
  12. Nossent JC. Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23(1):16–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(05\)80023-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(05)80023-X).
  13. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2682–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12%3C2682::AID-ANR26%3E3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12%3C2682::AID-ANR26%3E3.0.CO;2-6).
  14. Drencard C, Villa AR, Garcia-Padilla C, et al. Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(2):88–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199603000-00005>.
  15. Bonakdar ZS, Mohtasham N, Karimifar M. Evaluation of damage index and its association with risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Res Med Sci*. 2011;16 Suppl 1:S427–32.
  16. Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. Adjusted mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K is a predictor of outcome in SLE. *J Rheumatol*. 2005;32(5):824–7.
  17. Katz JD, Senecal JL, Rivest C, et al. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1993;2(2):119–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339300200210>.
  18. Aranow C, Guidice J, Barland P, Weinstein A. Systemic lupus erythematosus disease severity in men and women: a case-control study. *J Rheumatol*. 2002;29(8):1674–7.
  19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780251101>.
  20. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
  21. Иванова ММ. Эволюция методов лечения системной красной волчанки. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. Москва: Медицина; 2001. С. 79–83. [Ivanova MM. Evolution of methods of treatment of a systemic lupus erythematosus. In: *Izbrannye leksii po klinicheskoi revmatologii* [Chosen lectures on clinical rheumatology]. Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Moscow: Meditsina; 2001. P. 79–83.]
  22. Bertsias G, Salmon J, Boumpas D. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1603–11. DOI: 10.1136/ard.2010.135186.
  23. Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C. The association of socioeconomic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(11):1130–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.11.1130>.
  24. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология, 2011;(1):4–12. [Popkova TV, Lisitsyna TA. Recommendations about maintaining patients by a systemic lupus erythematosus in clinical practice (on materials of recommendations of the European anti-rheumatic league – EULAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2011;(1):4–12. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-645>.
  25. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus*. 1999;8(8):638–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120399680411443>.
  26. Corzillius M, Fortin P, Stucki G. Responsiveness and sensitivity to change of SLE disease activity measures. *Lupus*. 1999;8(8):655–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120399680411416>.
  27. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86. DOI: 10.1002/art.34473.
  28. Campbell RJr, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):458–4. DOI: 10.1002/art.23539.
  29. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(3):147–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000224709.70133.f7>.
  30. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070367>. Epub 2007 May 15.
  31. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269–74. DOI: 10.1136/ard.2009.117200.