Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС)

Асеева Е.А.[1], Соловьев С.К.[1], Клюквина Н.Г.[2], Попкова Т.В.[1], Койлубаева Г.М.[3], Решетняк Т.М.[1], Кошелева Н.М.[1], Лисицына Т.А.[1], Панафидина Т.А.[1], Герасимова Е.В.[1], Середавкина Н.В.[1], Кондратьева Л.В.[1], Соловьева Е.С.[1], Цанян М.Э.[1], Матьянова Е.В.[1], Летунович М.В.[1], Лопатина Н.Е.[1], Никишина Н.Ю.[1], Федина Т.П.[1], Сажина Е.Г.[1], Глухова С.И.[1]

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; [3]Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [3]720040 Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [3]Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; [3]3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan

Контакты: Елена Александровна Асеева; **eaasseeva@mail.ru**

Contact: Elena Aseeva; **eaasseeva@mail.ru**

Поступила 06.04.16

Цель – выявить необратимые органные повреждения и установить факторы, влияющие на их развитие, в когорте пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) РЕНЕССАНС, госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2014 г.
Материал и методы. В исследование включен 231 пациент с СКВ (209 женщин и 22 мужчины), молодого возраста (в среднем 34,91±11,10 года) со средней длительностью заболевания 107,65±97,36 мес. При поступлении собирали анамнестические данные (длительность заболевания, число обострений и госпитализаций за период наблюдения), оценивали текущую активность заболевания по индексу SLEDAI-2K, необратимые органные повреждения по индексу повреждения (ИП) SLICC, проводимую терапию.
Результаты и обсуждение. У 95 (41%) пациентов необратимые органные повреждения отсутствовали, у остальных (59%) наблюдались те или иные повреждения, связанные как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. Низкий ИП SLICC (1 балл) выявлен у 64 (28%), средний (2–4 балла) – у 62 (27%) и высокий (>4 баллов) – у 11 (5%) больных. Наиболее часто наблюдалось поражение глаз (35%), у значительной части пациентов встречались повреждения сердечно-сосудистой (22%), костно-мышечной (19%) и нервной (10%) систем. Реже выявлялись поражения легких, сахарный диабет и онкологическая патология (6,0; 3,4 и 1,3% соответственно). Пациенты с наличием повреждений были достоверно старше (p=0,02), имели большую длительность заболевания (p=0,0005), у них чаще наблюдались обострения СКВ и госпитализации (соответственно p=0,0003 и p=0,001).
Пациенты с ИП⩾1 дольше получали глюкокортикоиды (ГК; p=0,001). В дебюте СКВ им назначали достоверно более высокие дозы ГК (в среднем 44,06±18,97 мг), чем пациентам без повреждений (35,91±20,12 мг; p=0,002). Значения ИП коррелировали с дозами ГК в дебюте заболевания, длительностью приема ГК, числом госпитализаций и обострений. Выявлена также статистически значимая прямая взаимосвязь общего ИП SLICC с длительностью заболевания (r=0,23) и суммарной дозой циклофосфана (ЦФ; r=0,19).
Заключение. У 59% пациентов когорты РЕНЕССАНС имеются необратимые органные повреждения. Развитие большего числа повреждений наблюдается у лиц более старшего возраста, с более высокой частотой обострений и госпитализаций, большими длительностью приема ГК и кумулятивной дозой ЦФ. ИП коррелирует с высокой дозой ГК и не зависит от активности и клинических проявлений в дебюте СКВ.
Ключевые слова: системная красная волчанка; регистр; индекс SLEDAI; необратимые органные повреждения; терапия системной красной волчанки.
Для ссылки: Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404-411.

IRREVERSIBLE ORGAN DAMAGES IN A COHORT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (RENAISSANCE)

Aseeva E.A.[1], Solovyev S.K.[1], Klyukvina N.G.[2], Popkova T.V.[1], Koilubaeva G.M.[3], Reshetnyak T.M.[1], Kosheleva N.M.[1], Lisitsyna T.A.[1], Panafidina T.A.[1], Gerasimova E.V.[1], Seredavkina N.V.[1], Kondratyeva L.V.[1], Solovyeva E.S.[1], Tsanyan M.E.[1], Matyanova E.V.[1], Letunovich M.V.[1], Lopatina N.E.[1], Nikishina N.Yu.[1], Fedina T.P.[1], Sazhina E.G.[1], Glukhova S.I.[1]

Objective: to reveal irreversible organ damages and to establish factors that influence their development in a RENAISSANCE cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) admitted to the clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period 2012 to 2014.
Subjects and methods. The investigation enrolled 231 young (mean age, 34.91±11.10 years) patients (209 women and 22 men) with a mean SLE duration of 107.65±97.36 months. On admission of the patients, the investigators collected history data (disease duration, the number of exacerbations and hospitalizations during the follow-up period), assessed current disease activity by SLEDAI-2K, irreversible organ damages by SLICC damage index (DI), and the therapy performed.
Results and discussion. Irreversible organ damages were absent in 95 (41%) patients; one or more damages associated with both disease itself and the therapy were observed in the other (59%) patients. There were low (1), mean (2–4), and high (>4) SLICC DI values in 64 (28%), 62 (27%), and 11 (5%) patients, respectively. Ocular lesions were most common (35%); a significant proportion of patients were found to have damages to the cardiovascular (22%), musculoskeletal (19%), and nervous (10%) systems. Lung disease, diabetes mellitus, and cancer were less prevalent (6.0, 3.4, and 1.3%, respectively). The patients with damages were significantly older (p = 0.02), had a longer disease duration (p = 0.0005) and more frequent SLE exacerbations and hospitalizations (p = 0.0003 and p = 0.001, respectively). The patients with DI ⩾1 received glucocorticoids (GCs) longer (p = 0.001). At the onset of SLE they had significantly higher doses of GCs (mean 44.06±18.97 mg) than those without damages (35.91±20.12 mg; p = 0.002). DI correlated with GC doses at the onset of the disease, duration of GC use, number of hospitalizations and exacerbations. There was also a statistically significant correlation of overall SLICC DI with the duration of disease (r = 0.23) and the total dose of cyclophosphamide (CP) (r = 0.19).

Conclusion. Irreversible organ damages are present in 59 patients in the RENAISSANCE cohort. Older individuals develop a larger number of damages, with higher frequency of exacerbations and hospitalizations, longer use of GCs, and higher cumulative dose of CP. DI correlates with the dose of GC and does not depend on the activity and clinical manifestations of SLE at its onset.
Key words: systemic lupus erythematosus; registry; SLEDAI; irreversible organ damages; therapy for systemic lupus erythematosus.
For reference: Aseeva EA, Solovyev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):404-411 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-404-411

Системная красная волчанка (СКВ) у российских ревматологов навсегда связана с именем академика В.А. Насоновой, которая посвятила этому заболеванию значительную часть своей жизни. В 1972 г. в своей монографии «Системная красная волчанка» [1] Валентина Александровна определила общие принципы терапии этого по тем временам смертельного заболевания: «раннее, подавляющее комплексное гормонально-медикаментозное лечение, которое следует проводить в условиях стационара, чтобы подобрать подавляющие дозы кортикостероидов, убедиться в хорошей переносимости этих препаратов, а также снизить активность патологического процесса, повысить защитно-приспособительные механизмы и начать постепенное уменьшение дозировок кортикостероидов. При неэффективности больших доз кортикостероидов или при невозможности их применения в стационаре назначают цитостатики». Действительно, благодаря этим принципам пациенты стали выживать, ревматологи перестали бояться диагноза СКВ и назначения высоких доз глюкокортикоидов (ГК). За последние 40 лет пяти- и десятилетняя выживаемость пациентов с СКВ увеличилась с 50 до 90% [2] и причиной отдаленной летальности стала отнюдь не активность СКВ, а развитие так называемых необратимых органных повреждений и инфекций [3, 4].

В 1996 г. был создан надежный инструмент для оценки кумулятивных повреждений органов – индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index), который обеспечил возможность стандартизированной оценки повреждения и позволил улучшить качество исследований при СКВ [5–7]. Результаты проведенных исследований весьма неутешительны. Так, в когорте LUMINA ранняя смертность (в течение 5 лет от начала исследования) была связана с высоким ИП при включении в исследование [8]. Корреляция между увеличением смертности и высоким ИП обнаружена также в работах A. Jonsen и соавт. [9] и Y. Chen и соавт. [10]. Хотя наличие высокой активности в дебюте заболевания и персистирующая активность болезни, определяемая по шкалам SLEDAI и Physical Global Assessment (PGA), являются независимыми предикторами нарастания повреждения [11], оно во многом связано с назначением ГК и циклофосфана (ЦФ). В когортном исследовании D.D. Gladman и соавт. [12] появление повреждений у больных СКВ рассматривалось как «определенно зависимое от ГК» (катаракта, аваскулярный некроз), «вероятно зависимое» (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) или «независимое» (злокачественные опухоли, болезни легких). Через год после установления диагноза СКВ «определенно зависимые от назначения ГК» повреждения были выявлены у 58% больных, в то время как при более длительном течении заболевания они имелись уже у 80% больных. В этом исследовании было также установлено, что «стероид-независимые» повреждения достаточно часто встречаются на ранней стадии болезни и их появление можно объяснить высокой активностью СКВ и развитием аутоиммунного воспаления различных тканей с последующим повреждением органа. Ключевым вопросом для более точного прогнозирования развития повреждения при назначении ГК является неоднозначность оценки гормональной терапии: «длительность применения», «кумулятивная доза» или «среднесуточная доза» [13, 14]. Изучению ИП посвящены работы и наших ученых М.М. Ивановой [15] и И.А Тарасовой [16], которые на основании обследования 154 больных СКВ, наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1982 по 2001 г., делают следующие выводы. Повреждение многих органов и систем при использовании ИП выявлялось уже в раннем периоде СКВ – в течение первых 1,5 года от начала заболевания (40,4%). Самыми частыми в раннем периоде болезни были повреждения сердечно-сосудистой (27,7%) и нервной (26%) систем. Реже встречались повреждения костно-мышечной системы (12,8%), почек (10,6%) и органа зрения (8,5%).

Доказано, что именно ранний ИП (РИП) является предиктором исхода СКВ. Наиболее благоприятным для развития ремиссии СКВ можно считать уровень РИП от 0 до 2 баллов. РИП, превышающий 2 балла, считается предиктором неблагоприятного исхода.

Со времени публикации этих материалов прошло более десяти лет. За этот период изменились подходы к диагностике и лечению СКВ: разработаны новые критерии диагноза, принципы мониторинга, стратегия терапии до достижения цели [17–20]. Поэтому весьма актуальной представляется оценка необратимых органных повреждений на современном этапе. Она является одной из целей создания в 2012 г. регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СКВ), и первые данные мы представляем в этой статье.

Цель исследования – выявить необратимые органные повреждения и установить факторы, влияющие на их развитие в когорте пациентов с СКВ (РЕНЕССАНС), госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2014 г.

Материал и методы

Включались больные СКВ, соответствующие критериям SLICC 2012 г., в возрасте 18 лет и старше, последовательно госпитализированные в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с августа 2012 г., подписавшие информированное согласие на включение в исследование.

Исследование зарегистрировано локальным комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №17 заседания комитета по этике от 06.06.2012 г.); протокол и документы одобрены ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Всем поступившим в клинику пациентам проводили стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ: общий и биохимический анализ крови; анализы мочи; иммунологическое обследование, включающее определение антинуклеарного фактора (АНФ), антител к ДНК (а-ДНК), С3-, С4-компонентов комплемента, С-реактивного белка (СРБ), Кумбс-теста; рентгенографию органов грудной клетки. При необходимости дополнительно проводились эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, денситометрия и биопсия почек.

Во время госпитализации собирались анамнестические данные (длительность заболевания, число обострений и госпитализаций за период наблюдения, проводимая терапия), оценивалась текущая активность заболевания по индексу SLEDAI-2K, по следующей градации: нет активности (SLEDAI=0 баллов), низкая активность (SLEDAI=1–5 баллов), средняя степень активности (SLEDAI=6–10 баллов), высокая степень активности (SLEDAI=11–19 баллов) и очень высокая степень активности (SLEDAI >20 баллов).

Оценку потенциально необратимых поражений различных органов проводили при помощи ИП SLICC, который включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от числа оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счет составляет 47 баллов. При определении ИП учитывались только повреждения, зарегистрированные после начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие проводимой терапии) и сохраняющиеся ⩾6 мес. Выделялись 4 степени ИП (отсутствие повреждений – 0 баллов, низкий ИП – 1 балл, средний ИП – 2–4 балла, высокий ИП – свыше 4 баллов).

Таблица 1 Характеристика 231 пациента с СКВ, включенного в исследование

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, n (%)	209 (90)/22 (10)
Беременные женщины, n (%)	26 (11)
Возраст, годы, M±σ	34,91±11,10
Длительность заболевания на момент включения в регистр, мес, M±σ	107,65±97,36
Диагноз СКВ установлен во время текущей госпитализации, n (%)	25 (10)
Число обострений за период болезни, M±σ	3,01±2,61
Число госпитализаций за период болезни в связи с СКВ, M±σ	4,33±3,51
Доза ГК *per os* на момент обследования, мг, M±σ	18,48±12,79

Таблица 2 Клинические проявления СКВ

Проявления СКВ	Число больных, n (%)
Поражение кожи и слизистых оболочек	92 (40)
Люпус-нефрит	91 (40)
Полиартрит	88 (38)
Гематологические нарушения	79 (34)
Поражения сердца и дыхательной системы	62 (27)
Конституциональные нарушения	39 (17)
Нейропсихические изменения	35 (15)
Иммунологические нарушения:	231 (100)
АНФ	182 (79)
а-ДНК	145 (63)
снижение уровней компонентов комплемента	79 (34)
другие (антитела к-Sm, Ro/La, кардиолипинам)	74 (32)

Статистическая обработка данных и анализ результатов. Данные интегрировались в электронную базу SILVER BLIPS. Статистическая обработка проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

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]. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении переменных использовался t-критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы применялись в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. При сравнении групп по количественным показателям применялся t-критерий Стьюдента (две группы) и критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). При анализе качественных признаков (анализ таблиц сопряженности) – χ^2-критерий Пирсона. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование включен 231 пациент с СКВ (209 женщин и 22 мужчины), молодого возраста (34,91±11,10 года) с длительностью заболевания 107,65±97,36 мес (табл. 1). У 25 (10%) больных СКВ была диагностирована во время текущей госпитализации в клинику. У 184 пациентов с ранее установленным диагнозом по данным анамнеза среднее число обострений составило 3,01±2,61 за период болезни, число госпитализаций в различные клиники в связи с СКВ было 4,33±3,51.

У всех пациентов оценивали активность заболевания на момент госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У 32 (13%) больных активность заболевания отсутствовала (SLEDAI=0), у 69 (31%) наблюдалась низкая (SLEDAI=1–5). У 60 (25%), 41(19%) и 29 (12%) человек выявлялись средняя (SLEDAI=6–10), высокая (SLEDAI=11–19) и очень высокая (SLEDAI >20) степени активности СКВ соответственно.

Среди клинических проявлений СКВ (табл. 2) на первом месте были поражение кожи и слизистых оболочек, люпус-нефрит и полиартрит, которые выявлялись у 92 (40%), 91 (40%) и 88 (38%) человек соответственно. Реже наблюдались гематологические нарушения – у 79 (34%), поражение сердца и дыхательной системы – у 62 (27%) и нервной системы – у 35 (15%) человек. У всех больных на момент госпитализации выявлялись иммунологические нарушения. АНФ (Hep2) в титрах >1/160 обнаружен в 182 (79%), а-ДНК (>20,0 Ед/мл) – в 145 (63%), сниженный уровень компонентов комплемента – в 79 (34%) и различные другие иммунологические нару-

шения (антитела к Sm, Ro/La, кардиолипинам) в 74 (32%) случаях.

В табл. 3 приведены сведения о медикаментозной терапии, получаемой больными за весь период болезни и во время текущей госпитализации.

Все включенные в исследование пациенты во время госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой получали ГК (табл. 4), причем более чем в половине – 134 (58%) – случаев использовались высокие и сверхвысокие дозы – ПТ. Всем наблюдавшимся больным ГК назначались при установлении диагноза СКВ. Поэтому 206 (89%) пациентов начали принимать их еще до включения в исследование в дозах от 50 до 10 мг/сут, средняя длительность гормональной терапии к моменту текущей госпитализации составила 60 [24; 108] мес. Двадцати пяти пациентам с вновь выявленной СКВ ГК были назначены впервые в дозе 10–25 мг/сут. В анамнезе ПТ ГК была проведена 179 (77%) пациентам, причем 29 из них получили от 5 до 60 г 6-метилпреднизолона (6-МТ) внутривенно (рис. 1).

Все 206 (89%) пациентов с ранее установленным диагнозом получали различные виды цитостатической терапии. Чаще всего назначался ЦФ, который получали 138 (60%), на втором месте по частоте назначения были АЗА и ММФ – соответственно у 89 (38%) и 60 (26%) больных. Достаточно редко для лечения СКВ в данной когорте использовались МТ и циклоспорин А – соответственно в 23 (9%) и в 6 (2%) случаях. Как видно из рис. 2, почти четверть когорты получили ЦФ в кумулятивной дозе от 5 до 60 г.

ГИБП (РТМ, БЛМ) применялись более чем у 25% больных, причем эти препараты достоверно чаще назначались пациентам с уже развившимися необратимыми органными повреждениями и с более высокой активностью СКВ (рис. 3).

Недостаточное внимание уделялось назначению гидроксихлорохина (плаквенила), который в анамнезе использовался у 77%, а при госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой – всего лишь у 58% пациентов.

Необратимые органные повреждения и индекс повреждения SLICC. Только у 95 (41%) пациентов на момент госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой отсутствовали необратимые органные повреждения. У 59% пациентов наблюдались те или иные повреждения, связанные как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. Низкий ИП SLICC (1 балл) выявлен у 64 (28%), средний (2–4) – у 62 (27%) и высокий (>4 баллов) – у 11 (5%) больных.

Как видно из табл. 5, первое место по частоте среди необратимых органных повреждений занимало поражение глаз (35%). У значительной части больных отмечались изменения сердечно-сосудистой (22%), костно-мышечной (19%) и нервной (10%) систем. Поражение легких, сахарный диабет и злокачественные новообразования встречались намного реже (6,0; 3,4 и 1,3% соответственно).

Пациенты с наличием повреждений (табл. 6) были более старшего возраста (p=0,02), с большей длительностью заболевания (p=0,0005), у них чаще наблюдались обострения СКВ и госпитализации (p=0,0003 и p=0,001 соответственно). Пациенты с ИП ⩾1 дольше получали ГК (p=0,001). В дебюте им назначали достоверно более высокие дозы ГК (44,06±18,97 мг), чем пациентам без повреждений (35,91±20,12 мг; p=0,002). Не было выявлено различий между этими подгруппами по числу критериев СКВ, SLICC 2012 г. в дебюте заболевания, частоте поражения кожи и слизистых оболочек, суставов, почек и центральной

Таблица 3 Терапия за период болезни и на момент текущей госпитализации

Препараты	Число больных, n (%)	
	за период болезни	во время текущей госпитализации
ГК внутрь	231 (100)	231 (100)
ПТ ГК	179 (77)	134 (58)
ЦФ	142 (60)	52 (22)
АЗА	89 (38)	39 (17)
ММФ	60 (26)	45 (20)
МТ	23 (9)	2 (0,8)
Циклоспорин А	6 (2)	0
Плаквенил	151 (66)	164 (71)
ГИБП	57 (25)	62 (26)
РТМ	57 (25)	54 (23; 14% – повторно)
БЛМ	0	7 (3)

Примечание. ПТ – пульс-терапия, АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, МТ – метотрексат, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, РТМ – ритуксимаб, БЛМ – белимумаб.

Таблица 4 Терапия ГК перорально за период болезни у 231 пациента, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение
Максимальная доза, мг	40 [30; 50]
Минимальная доза, мг	10 [5; 10]
Длительность лечения, мес	60 [24; 108]

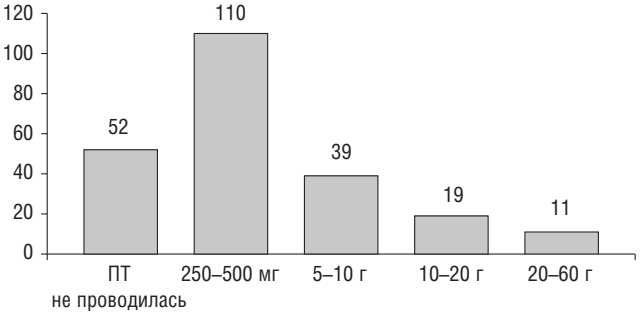

Рис. 1. Кумулятивные дозы внутривенно вводимого 6-МП у 190 пациентов с СКВ, n

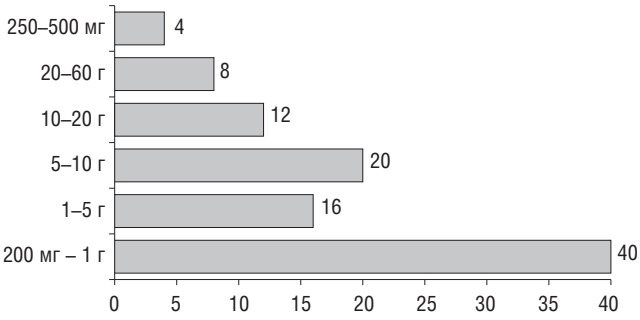

Рис. 2. Кумулятивные дозы ЦФ у 142 пациентов с СКВ, процент больных

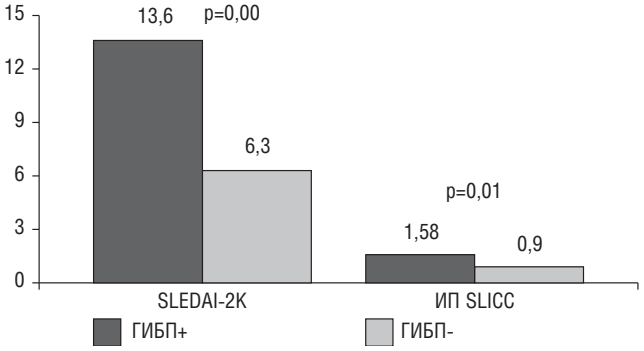

Рис. 3. Характеристика больных, получавших ГИБП

Таблица 5 Частота необратимых органных повреждений

Локализация и вид поражения	Число больных, n (%)
Орган зрения:	82 (35)
катаракта	70 (30)
изменения сетчатки	20 (9)
Сердечно-сосудистая система:	37 (22)
стенокардия	13(6)
инфаркт миокарда	4 (2)
кардиомиопатия	8 (3)
поражение клапанов сердца	29 (12)
Костно-мышечная система:	43 (19)
артропатия Жаку	11 (5)
остеопороз	13 (6)
асептический некроз	26 (11)
Нервная система:	23 (10)
когнитивные нарушения	12 (5)
судороги	6 (3)
инсульты	9 (4)
полинейропатия	4 (2)
Легкие:	15(6)
легочная гипертензия	8 (3)
легочный фиброз	8 (3,4)
плевральный фиброз	2 (0,9)
Венозные тромбозы	16 (6,9)
Поражение половой системы	9 (4)
Сахарный диабет	8 (3,4)
Онкологические заболевания	3 (1,3)

нервной системы (ЦНС). Активность заболевания по индексу SLEDAI-2K в дебюте была сопоставима в обеих группах (p=0,38).

Мы провели сравнительный анализ мужчин и женщин когорты РЕНЕССАНС (табл. 7). Они были сопоставимы по возрасту, числу критериев СКВ SLICC 2012 г., активности заболевания и дозам ГК в дебюте заболевания. Однако у мужчин ИП SLICC оказался достоверно ниже – 0,5 [0; 1], чем у женщин – 1,38 [0; 2] (p=0,01). У женщин наблюдалось достоверно более длительное течение заболевания – 110 [48; 144] мес, нежели у мужчин – 82 [18; 84] мес (p=0,02), достоверно большее (p=0,01) число обострений СКВ и госпитализаций (p=0,02).

При подсчете ранговых корреляций Спирмена выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь общего ИП SLICC с длительностью заболевания (r=0,23) и суммарной дозой ЦФ (r=0,19).

При проведении сравнительного анализа по методу Краскелла–Уоллиса пациентов без повреждений с подгруппами низкого, среднего и высокого ИП (табл. 8) отмечалось значимое увеличение статистической корреляции с дозами ГК в дебюте заболевания, длительностью приема ГК, числом госпитализаций и обострений СКВ по мере возрастания числа необратимых органных повреждений.

Таким образом, на основании исследования можно сделать ряд выводов:

1. У 59% пациентов когорты РЕНЕССАНС имеются необратимые органные повреждения.

2. Первое место по частоте необратимых органных повреждений в когорте пациентов ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой занимало поражение глаз (35%), у значительной части больных выявлено повреждение сердечно-сосудистой (22%), костно-мышечной (19%) и нервной (10%) систем.

3. Развитие большего числа повреждений наблюдается у лиц более старшего возраста, с более высокой частотой обострений и госпитализаций, большей длительностью приема ГК и кумулятивной дозой ЦФ.

4. ИП коррелирует с высокими дозами ГК и не зависит от активности и клинических проявлений в дебюте СКВ.

Таблица 6 Сравнительная характеристика пациентов с наличием необратимых органных повреждений (ИП ⩾1) и без них (ИП=0)

Признак	ИП=0, n=95 (41%)	ИП⩾1, n=191 (59%)	p
Возраст, годы, M±σ	32,98±9,70	36,25±11,80	0,02
Длительность СКВ, мес, M±σ	78,53±75,23	128,00±105,80	0,0005
Число обострений, M±σ	2,47±2,27	3,01±2,61	0,0003
Число госпитализаций, M±σ	3,84±3,44	4,33±3,51	0,001
Длительность приема ГК, мес, M±σ	67,17±59,85	84,88±65,97	0,0001
Дозы ГК в дебюте заболевания, мг, M±σ	35,91±20,12	44,06±18,97	0,002
Индекс SLEDAI-2K в дебюте СКВ, M±σ	14,76±8,04	13,87±7,45	0,38
Число критериев СКВ, SLICC 2012 г. в дебюте, M±σ	5,44±2,06	5,18±2,01	0,34
Поражение следующих органов в дебюте СКВ, n:			
кожа и слизистые оболочки	66	93	0,86
суставы	66	98	0,63
почки	53	64	0,19
ЦНС	15	21	0,86

Таблица 7 Сравнительная характеристика пациентов с СКВ мужского и женского пола, Me [25-й; 75-й перцентили]

Признак	Мужчины, n=26 (11%)	Женщины, n=209 (89%)	p
ИП SLICC	0,5 [0; 1]	1,38 [0; 2]	**0,01**
Возраст, годы	38 [28; 46]	34 [26; 42]	0,1
Длительность заболевания, мес	82 [18; 84]	110 [48; 144]	**0,02**
Число критериев СКВ, SLICC 2012 г. в дебюте	5 [4; 7]	5 [4; 7]	0,35
Индекс SLEDAI-2K в дебюте СКВ	13 [8; 20]	12 [8; 21]	0,9
Длительность приема ГК, мес	24 [18; 60]	60 [24; 114]	**0,02**
Дозы ГК в дебюте заболевания, мг	40 [20; 60]	40 [30; 50]	0,1
Число обострений	1 [0; 3]	3 [1; 5]	**0,01**
Число госпитализаций	3 [2; 3]	4 [2; 6]	**0,02**

Обсуждение

Необратимые органные повреждения, коморбидность, социально-экономические аспекты и недостаточная комплаентность пациента, пожалуй, являются основными проблемами, определяющими высокую летальность и низкое качество жизни больных СКВ в начале XXI в. Факторы, влияющие на развитие необратимых органных повреждений, весьма разнообразны. Так, немаловажное значение имеет длительность болезни. В наше исследование были включены в основном пациенты молодого и среднего возраста, в то же время у большинства из них длительность болезни превышала 5 лет. Более низкие значения ИП у мужчин, по сравнению с женщинами, могут быть связаны с большей длительностью заболевания и достоверно большим числом обострений у женщин, а не являться гендерным различием, поскольку, по данным литературы, именно у пациентов мужского пола СКВ имеет обычно более агрессивное течение [21].

Выявленные нами корреляции между длительностью СКВ и числом органных повреждений находят свое подтверждение в работах других авторов. Так, D. Glagman и соавт. [12] сообщают о линейном нарастании счета ИП в течение 15 лет, в то же время A. Becker-Merok и H. Nossent [11] показали, что начальное линейное нарастание индекса через 10 лет переходит в плато. И.А. Тарасова [16] при длительном динамическом обследовании 154 больных СКВ доказала, что с увеличением продолжительности болезни значение ИП повышается. Возраст начала болезни может оказывать существенное влияние на частоту органных повреждений. P. Maddison и соавт. [22] при сравнении двух групп пациентов с развитием СКВ до 40 и после 54 лет показали, что значения ИП были выше у лиц, заболевших СКВ в более позднем возрасте. Появление более высокого ИП у больных старшего возраста, продемонстрированное и в нашей когорте, вероятно, связано как с большей длительностью заболевания, так и с более высоким риском коморбидных заболеваний, ассоциированных с возрастом: атеросклероза, остеопороза, сахарного диабета, катаракты и т. д. Представляет интерес возможная ассоциация активности СКВ и ИП [23]. В отдельных исследованиях продемонстрировано, что наличие высокой активности в дебюте заболевания и персистирующая активность болезни, определяемая по шкалам SLEDAI и Physical Global Assessment (PGA), являются независимыми предикторами нарастания повреждения [24].

В нашем исследовании соотношение активности СКВ и ИП анализировалось только во время госпитализации, мы не изучали влияние активности в дебюте СКВ и персистирующей активности на повреждения органов. Однако выявленная достоверная корреляционная связь между числом повреждений и частотой обострений и госпитализаций может быть косвенным подтверждением влияния активности на ИП. Наши результаты подтверждаются данными F. Conti и соавт. [25], которые у 349 пациентов с СКВ с длительностью заболевания 164,9±105,9 мес доказали связь ИП с возрастом, длительностью заболевания, числом обострений и приемом ГК. В ряде исследований была предпринята попытка проанализировать влияние патогенетической терапии на развитие повреждения у больных СКВ. Хотя на первый взгляд ассоциация между назначением ГК и развитием повреждения (остеопороз, сахарный диабет, ожирение и др.) более чем очевидна, существует и другая точка зрения: своевременное назначение адекватных доз ГК и цитостатиков приводит к снижению активности СКВ, уменьшению частоты и тяжести обострений и, тем самым, способствует снижению риска развития повреждений. Ключевым вопросом для более точного прогнозирования развития повреждения при назначении ГК является неодно-

Таблица 8 Сравнительный анализ по методу Краскелла–Уоллиса в подгруппах пациентов с различным уровнем ИП, Me [25-й; 75-й перцентили]

ИП SLICC	Число больных	Дозы ГК в дебюте заболевания, мг	p*	Длительность приема ГК, мес	p*	Число госпитализаций	p*	Число обострений	p*
Без повреждений	95	31 [20; 50]	–	60 [30; 84]	–	2 [1; 4]	–	1 [0; 3]	–
Низкий ИП (1 балл)	56	40 [7; 50]	1	66 [30; 84]	0,1	3 [2; 5]	0,04	3 [1; 4]	0,11
Средний ИП (2–4 балла)	62	40 [5; 50]	0,02	110 [36; 156]	0,000008	4 [3; 8]	0,000001	4 [2; 6]	0,000017
Высокий ИП (>4 балла)	18	50 [5; 60]	0,002	110 [60; 120]	0,001	6 [5; 8]	0,000008	4 [3; 6]	0,0006

Примечание. p* – достоверность различий между группой без повреждений и группами низкого, среднего и высокого ИП.

значность оценки гормональной терапии, которая может быть основана на регистрации различных показателей, включая «длительность применения», «кумулятивную дозу» или «среднесуточную дозу» [13, 14]. В недавно проведенном исследовании пациентов Хопкинсовской когорты S. Sawah и соавт. [26] наблюдали увеличение более чем в два раза риска развития повреждений у пациентов, получающих преднизолон в дозе ⩾20 мг/сут, по сравнению с теми, кто принимал его в дозах <7,5 мг/сут [отношение рисков (ОР)=2,514; p<0,001]. Увеличение дозы преднизолона на 1 мг/сут было связано с увеличением риска развития новых повреждений органов на 2,8%. Доза преднизолона ⩾7,5 мг/сут значительно повышала риск развития катаракты (ОР=2,41; p<0,001), остеопоротических переломов (ОР=2,16; p<0,001) и сердечно-сосудистых повреждений (ОР=1,54; p=0,041) по сравнению с меньшей дозировкой. На первый взгляд, в нашем исследовании получены парадоксальные данные о более высокой частоте повреждений в группе больных, получавших ГИБП. Логичным объяснением этого факта представляется то, что в подавляющем большинстве случаев ГИБП (РТМ) назначался пациентам с крайне высокой активностью СКВ, обусловленной в основном развитием люпус-нефрита, и, что очень важно, в течение длительного времени получавшим высокие и сверхвысокие дозы ГК. В нашем исследовании именно длительное применение ГК способствовало развитию поражения глаз (катаракта, глаукома), сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. Проведенное еще в 2003 г. исследование И.А. Тарасовой [16] также показало, что терапия ГК, прежде всего максимальная суточная доза преднизолона, оказывала влияние на развитие таких повреждений, как асептический некроз костей и катаракта. Новая концепция лечения и мониторинга СКВ «Treat-to-Target SLE» [20], в основу которой положены принципы достижения ремиссии и/или низкой активности болезни, минимизация токсичности терапии, согласование общих целей врачом и пациентом (преодоление некомплаентности), применение в лечении больных современных «таргетных» препаратов, – направлена не только на увеличение многолетней выживаемости пациентов, но и на обеспечение максимально высокого качества жизни, неразрывно связанного с минимизацией частоты и тяжести органных повреждений.

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 исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. 193 с. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972. 193 p.].
2. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):4021-8. doi: 10.1002/art.34672
3. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:2152-8. doi: 10.3899/jrheum.080214
4. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR Damage Index is a predictor of mortality in SLE. *Lupus*. 2001;10:93-6. doi: 10.1191/096120301670679959
5. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
6. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):809-13. doi: 10.1002/art.1780400506
7. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythema-tosus inter-national comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-6.
8. 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(2):191-202. doi: 10.1002/1529-0131(200104)45:2<191::AID-ANR173>3.0.CO;2-2
9. Jonsen A, Clarke AE, Joseph L, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2011;63(9):1233-7. doi: 10.1002/acr.20506
10. Chen Y, Chen GL, Zhu CQ, et al. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China. *Clin Rheumatol*. 2011;30(11):1463-9. doi: 10.1007/s10067-011-1826-y
11. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1570-7.
12. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(9):1955-9.
13. 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: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003
14. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(4):501-7. doi: 10.1002/art.11205
15. Андрианова ИА, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2005;43(5):19-22 [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(5):19-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-35
16. Тарасова ИА. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 140 с. [Tarasova IA. *Znachenie indeksa povrezhdeniya v prognozirovanii iskhoda sistemnoi krasnoi volchanki. Diss. ... kand. med. nauk* [The value of damage index in predicting the outcome of systemic lupus erythematosus. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2003. 140 p.].

17. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных СКВ в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;5(1):4-12 [Popkova TV, Lisitsyna TA. Recommendations for the management of patients with SLE in clinical practice (based on the recommendations of the European League Against Rheumatism – EULAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):4-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-645
18. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):186-200 [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186-200 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-648
19. 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, Zaval'skaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1508
20. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
21. Клюквина НГ. Системная красная волчанка у мужчин: клиника, течение, исходы. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2010 [Klyukvina NG. *Sistemnaya krasnaya volchanka u muzhchin: klinika, techenie, iskhody. Diss. ... dokt. med. nauk* [Systemic lupus erythematosus in men: clinical, during, outcomes. Diss. ... Doct. Med. Sci.]. Moscow; 2010].
22. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(5):913-7.
23. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology*. 2009;48(6):673-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep062
24. Vila L, Alarcon G, McGwin Jr, et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology*. 2004;43:358-63. doi: 10.1093/rheumatology/keh048
25. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(8):949-56. doi: 10.1177/0961203310366572
26. 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
27. Sawah S, Zhang X, Zhu B. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 11;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066