

# Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана

Койлубаева Г.М.<sup>1</sup>, Асеева Е.А.<sup>2</sup>, Соловьев С.К.<sup>2</sup>, Решетняк Т.М.<sup>2,3</sup>, Насонов Е.Л.<sup>2,4</sup>, Джумагулова А.С.<sup>1</sup>, Эралиева В.Т.<sup>1</sup>, Каримова Э.Р.<sup>1</sup>, Джайлобаева К.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия  
<sup>1</sup>720040 Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; <sup>2</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>3</sup>125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>4</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; <sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; <sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build 1, Moscow 125993; <sup>4</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Гулазик  
Маликовна Койлубаева;  
makmal@rambler.ru

**Contact:** Gulazik Koylubayeva;  
makmal@rambler.ru

Поступила 29.12.15

**Цель** — изучение клинических проявлений, течения, исходов и факторов неблагоприятного прогноза системной красной волчанки (СКВ) у жителей Кыргызстана.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 107 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1982 г., прошедших обследование и лечение в клинике Национального центра кардиологии и терапии (НЦКТ) с 2001 по 2011 г., а также проспективное наблюдение 75 из них до 2015 г. За время проспективного исследования 29 из 75 больных умерли (в среднем через 6,38±3,48 года от первого визита в клинику), а 46 были живы на момент окончания исследования. Исходный статус пациентов анализировали ретроспективно. Активность заболевания оценивали по индексу SLEDAI-2K. Исход СКВ определялся как число обострений по индексу обострения (systemic lupus erythematosus flare index — SFI): умеренное или тяжелое, наступление ремиссии (полной или медикаментозной), развитие необратимых органических повреждений по индексу повреждения (ИП SLICC — Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index) или смерть.

**Результаты и обсуждение.** При проспективном наблюдении среди 75 больных полная клинико-иммунологическая ремиссия была достигнута лишь у одного, а медикаментозная — у 12 больных. У всех пациентов на фоне достоверного снижения активности заболевания отмечено статистически значимое повышение ИП на 1 балл и более ( $p < 0,05$ ). Различные необратимые органические повреждения были выявлены у 48 (64%) больных, через 3,5 [2,0; 5,0] года после первичного обращения — в группе выживших и за 1,5 [1,0; 3,0] года до летального исхода — у умерших пациентов. Основными причинами смерти были осложнения со стороны почек — у 10 (34,5%) и легких — у 7 (24,1%) больных. Инфекции органов дыхания в виде тяжелых пневмоний с прогрессирующей дыхательной недостаточностью привели к летальному исходу в 5 (17,2%) случаях. Независимыми факторами риска летального исхода были острое течение ( $\beta = 0,18$ ;  $p = 0,04$ ), большая продолжительность заболевания вне ремиссии ( $\beta = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ) и прогрессирование ИП SLICC ( $\beta = 0,32$ ;  $p = 0,0004$ ). Высокая активность СКВ не влияла на показатели летальности ( $\beta = 0,09$ ;  $p = 0,2$ ), достоверного снижения которой в динамике не наблюдалось ( $p = 0,14$ ).

**Выводы.** Неблагоприятными факторами прогноза у пациентов с СКВ были острое течение, большая длительность заболевания вне ремиссии и прогрессирование необратимых органических повреждений.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; ретроспективный анализ; исходы; необратимые повреждения органов; активность.

**Для ссылки:** Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):432-441.

## CLINICAL MANIFESTATIONS, COURSES, AND OUTCOMES OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE DWELLERS OF KYRGYZSTAN

Koilyubayeva G.M.<sup>1</sup>, Aseeva E.A.<sup>2</sup>, Solovyev S.K.<sup>2</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>2,3</sup>, Nasonov E.L.<sup>2,4</sup>, Dzhumagulova A.S.<sup>1</sup>, Eralieva V.T.<sup>1</sup>, Karimova E.R.<sup>1</sup>, Dzhalobaeva K.A.<sup>1</sup>

**Objective:** to investigate the clinical manifestations, courses, outcomes, and unfavourable predictors of systemic lupus erythematosus (SLE) in the dwellers of Kyrgyzstan.

**Subjects and methods.** The investigators carried out a retrospective analysis of 107 patients with SLE, who fulfilled the respective 1982 American College of Rheumatology (ACR) criteria and had been examined and treated at the Clinic of the National Center for Cardiology and Therapy in 2001 to 2011, and a prospective follow-up of 75 of them until 2015. During the prospective follow-up study, 29 of the 75 patients died on average of 6.38±3.48 years after the first visit to the clinic and 46 were alive at the completion of the investigation. The patients' baseline status was retrospectively analyzed. Disease activity was assessed using SLEDAI-2K. The outcome of SLE was determined as the number of exacerbations by the SLE flare index (SFI): moderate or severe, the occurrence of a complete or drug-induced remission, the development of irreversible organ damages by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR damage index (SLICC/ACR DI) or death.

**Results and discussion.** The prospective follow-up study showed that among the 75 patients, only one achieved a complete clinical and immunological remission and 12 had drug-induced remission. All patients with significantly lower disease activity were observed to have a statistically significant DI increase by one or more scores ( $p < 0.05$ ). Various irreversible organ damages were detected in 48 (64%) patients; these were found in the survivors 3.5 [2.0; 5.0] years after their first visit and in the deceased patients 1.5 [1.0; 3.0] years prior to death. The main causes of death were renal and pulmonary complications in 10 (34.5%) and 7 (24.1%) patients, respectively. Respiratory infections as severe pneumonias with progressive respiratory failure result in a fatal outcome in 5 (17.2%) cases. The independent risk factors for death were acute course ( $\beta = 0.18$ ;  $p = 0.04$ ), long disease duration out of remission ( $\beta = 0.51$ ;  $p = 0.001$ ), and SLICC/ACR DI progression ( $\beta = 0.32$ ;  $p = 0.0004$ ). High SLE activity failed to affect mortality rates ( $\beta = 0.09$ ;  $p = 0.02$ ) that showed no significant decrease over time ( $p = 0.14$ ).

**Conclusion.** The poor predictors in patients with SLE were acute course, long disease duration out of remission, and progression of irreversible organ damages.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; retrospective analysis; outcomes; irreversible organ damages; activity.

**For reference:** Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Clinical manifestations, courses, and outcomes of systemic lupus erythematosus in the dwellers of Kyrgyzstan. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):432-441 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-432-441>

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, поражающее преимущественно женщин репродуктивного возраста. Повреждения органов и тканей являются следствием иммунокомплексного воспаления, вызываемого неконтролируемой продукцией широкого спектра антител к собственным клеткам и их компонентам [1]. СКВ относится к наиболее тяжелым аутоиммунным болезням человека и по настоящее время сохраняет репутацию фатальной патологии.

Несмотря на наличие определенных признаков СКВ, каждый пациент по-своему уникален. Течение заболевания характеризуется периодами обострения и ремиссии на фоне приема лекарственных препаратов, полная отмена которых, как правило, сопровождается обострением СКВ через различные промежутки времени. Заболевание может начинаться с ограниченного вовлечения одного или нескольких органов либо иметь молниеносное течение со смертельным исходом через короткий промежуток времени [1–3].

Факторами неблагоприятного прогноза при СКВ являются: возраст начала заболевания до 20 лет, мужской пол, высокая активность в дебюте, частые обострения, поражение жизненно важных органов, таких как центральная нервная система (ЦНС), почки, система крови с тромбоцитопенией и гемолитической анемией. Особое внимание в последние годы уделяется вопросам накопления необратимых органических повреждений вследствие как самой болезни, так и проводимой терапии. Их развитие наблюдается почти у 50% пациентов уже через 5 лет от начала заболевания [4, 5].

Первые исследования по продолжительности жизни при СКВ относятся к 1954 г., когда четырехлетняя выживаемость пациентов составляла всего 51% [6, 7]. В последующие годы активное внедрение в терапевтическую практику глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков позволило значительно улучшить жизненный прогноз. В 90-х годах прошлого столетия 10-летняя выживаемость пациентов с СКВ достигла 90%, 20-летняя – 70% [8–11].

Наряду с увеличением выживаемости изменилась и структура летальных исходов. Если раньше причиной смерти были активность СКВ и инфекционные осложнения, то на современном этапе – это коморбидные состояния: кардиоваскулярная патология, осложнения лекарственной терапии, злокачественные новообразования, хроническая почечная и легочная недостаточность [12, 13]. Нередко коморбидные состояния доминируют, определяют качество жизни больного, оказывают негативный эффект на исход болезни и требуют особых подходов к лечению [14–17].

Неблагоприятные исходы при СКВ могут быть обусловлены также низким социально-экономическим статусом больного, влияющим на его физическое и эмоциональное состояние. Так, непредсказуемость течения СКВ способствует появлению чувства страха, смутения, неопределенности у пациента, что приводит к снижению самоконтроля над болезнью и низкой комплаентности. Это может ухудшить течение болезни из-за отсутствия воз-

можности применения необходимого арсенала лекарственных средств, особенно в странах с низкой социальной поддержкой, со стороны как государства, так и общества в целом.

Изучению особенностей течения СКВ у пациентов разной расовой и этнической принадлежности посвящено немало работ [18–23]. Оказалось, что уровень летальности в большей мере зависит от социально-экономических условий и в меньшей степени – от расовой принадлежности. Так, в ряде исследований приводятся убедительные данные о худшей выживаемости больных СКВ в развивающихся странах, что связано с недостаточным общеобразовательным уровнем населения, отказом от рекомендуемой терапии, низким уровнем медицинской помощи (поздняя диагностика, слабая квалификация медицинского персонала, плохой контроль над проводимой терапией) [24, 25].

Наблюдающиеся в разных этнических группах различия клинических проявлений, степени активности, выраженности органических повреждений не только формируют особенности или субтип СКВ, но и могут повлиять на уровень выживаемости и смертности, которая по-прежнему значительно выше, чем в популяции [26].

До настоящего времени в Кыргызстане не проводилось исследований по изучению СКВ и отсутствовала диспансеризация данных больных. Диагностика заболевания в республике также была затруднена отсутствием полноценного иммунологического обследования. Возможность его проведения появилась лишь с 2009 г. в двух лабораториях его столицы (г. Бишкек), благодаря чему стало возможным осуществление адекватной диагностики с мониторингом клинико-иммунологических параметров заболевания согласно современным требованиям, и были созданы необходимые условия для проведения данного исследования в условиях Кыргызстана.

**Цель исследования** – изучение клинических проявлений, течения, неблагоприятных факторов прогноза и исходов СКВ у жителей Кыргызстана.

#### Материал и методы

В основу работы легли результаты обследования и данные архивных материалов 107 пациентов с СКВ, соответствующих диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1982 г. [27], прошедших обследование и лечение в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) в период с 2001 по 2011 г., и результаты проспективного наблюдения 75 из них до 2015 г. Преобладали пациенты женского пола (98 из 107), медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста при первичном обращении составили 30 [22; 41] лет, со средним и средним специальным образованием (n=77), преимущественно киргизской национальности (n=96). В основном это были пациенты из Северного региона республики (n=85; рис. 1). Сроки от начала СКВ до верификации диагноза составили от 4 мес до 2 лет, длительность заболевания при первом исследовании – 2 [0,8; 4,0] года, а средняя длительность болезни к моменту последнего обследования – 8,31±4,63 года. Большинство па-

пациентов были нетрудоспособными – 76 из 107 (71%). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При первом обследовании верифицировался вариант дебюта заболевания по В.А. Насоновой (1972): острый, подострый или хронический. С подострым вариантом течения СКВ были 53 (49,5%) больных, острое течение

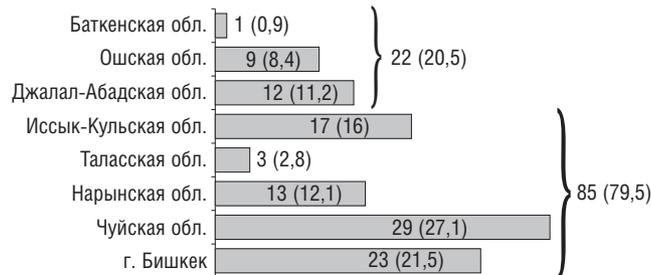


Рис. 1. Регион проживания пациентов с СКВ (n=107), n (%)

Таблица 1 Клиническая характеристика 107 пациентов с СКВ

Показатель	Значение
Расовая принадлежность: азиаты/киргизы/европеоиды, n	103/96/4
Пол: женщины/мужчины, n	98/9
Социальный статус, n:	
образование: высшее/среднее специальное/среднее	30/28/49
инвалиды:	82
не работающие/работающие	76/6
общее число больных без инвалидности:	25
не работающие/работающие	17/8
Семейное положение: наличие семьи/отсутствие семьи/разведен (а)/вдова, n	47/53/5/2
Возраст пациентов на момент начала заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [22; 41]
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,4; 2,3]
Длительность СКВ при первом обращении, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,8; 4,0]
<b>Критериальные признаки СКВ, n (%)</b>	
1. Эритема на лице	<b>102 (95,3)</b>
2. Дискоидные высыпания	5 (4,7)
3. Фотосенсибилизация	25 (23,3)
4. Язвы полости рта	<b>64 (60)</b>
5. Артрит	<b>95 (88,7)</b>
6. Серозит	<b>91 (85)</b>
7. Поражение почек	<b>89 (83,1)</b>
8. Неврологические нарушения (судороги, психозы)	41 (38,9)
9. Гематологические нарушения	22 (20,5)
<b>Некритериальные признаки СКВ, n (%)</b>	
1. Синдром Рейно	18 (17)
2. Сетчатое ливедо	5 (4,7)
3. Ладонные капилляриты	<b>30 (28)</b>
4. Дигитальные некрозы	7 (6,5)
5. Выпадение волос	<b>69 (64,4)</b>
6. Снижение массы тела	<b>38 (35,5)</b>
7. Лихорадка	<b>29 (27)</b>
8. Поражение желудочно-кишечного тракта (волчаночный гепатит)	14 (13)

отмечалось у 42 (39,3%), хроническое – у 12 (11,2%). Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (0 – нет активности, 1–5 баллов – низкая, 6–10 – средняя, 11–19 – высокая и >20 баллов – очень высокая активность). У пациентов киргизской когорты при первичном обращении в равной степени выявлялась умеренная (n=50; 46,7%) и высокая активность заболевания (n=47; 44%). Минимальная активность болезни регистрировалась всего у 9 (8,4%) больных, отсутствие активности – у одного пациента (0,9%).

У 75 из 107 больных был проведен анализ исхода СКВ при завершении наблюдения (2015), в среднем через 6,38±3,48 года после первого визита в клинику. У остальных 32 пациентов оценить исход болезни не представлялось возможным.

К моменту окончания исследования 29 из 75 наблюдавшихся в динамике больных умерли, 46 были живы (табл. 2). Умершие пациенты несколько чаще имели высокую и очень высокую активность заболевания (20 из 29; 70%), по сравнению с группой выживших больных (25 из 46; 54,4%). При первичном обращении пациенты в обеих группах не различались по возрасту, варианту течения и характеру иммунологических нарушений. Срок от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, а также длительность болезни в группе умерших были достоверно короче, чем у выживших пациентов (см. табл. 2).

Исход заболевания оценивался как число обострений СКВ по индексу обострений (Selena flare index, SFI) – умеренное или тяжелое; наступление ремиссии (полной или медикаментозной); смерть; развитие необратимых органических повреждений по шкале индекса повреждения (ИП), разработанной Международной организацией сотрудничества клиник СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC). Отсутствие повреждений оценивалось как 0 баллов, низкий ИП – 1 балл, средний ИП – от 2 до 4 баллов, высокий ИП – более 4 баллов. Дата и причина летального исхода определялись в соответствии с протоколами первичной медицинской документации.

Полная ремиссия регистрировалась, если у пациента, не получающего какого-либо лечения, отсутствовала клиническая и иммунологическая активность СКВ. Состояние пациента расценивалось как медикаментозная ремиссия, когда у него отсутствовала клиническая и иммунологическая активность болезни на фоне приема поддерживающих доз ГК (от 5 до 10 мг в пересчете на преднизолон) и следующих препаратов: гидроксихлорохина (ГХ) 200–400 мг/сут, азатиоприна (АЗА) 100–150 мг/сут или метотрексата (МТ) 7,5 мг/нед.

С 2009 г. появилась возможность иммунологического исследования больных, включающего скрининговый линейный иммунологический анализ (иммуноблот) ЛИА-Max 17 с определением антител к дДНК и Sm-D1-антигену, который был проведен у 38 пациентов. С целью мониторинга иммунологической активности СКВ определялись антитела к двуспиральной ДНК методом ИФА у 33 пациентов и С3-, С4-компоненты комплемента методом иммунонефелометрического анализа, который был внедрен в 2014 г., – у 26 человек. Для лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) оценивалось содержание антител к кардиолипину IgG, IgM и β-2-гликопротеину I IgG, IgM (ИФА), диагностические титры которых были зафиксированы всего у четырех больных, преимущественно в группе выживших пациентов (см. табл. 2).

**Таблица 2** Сравнительная клиничко-иммунологическая характеристика больных СКВ (n=75)

Параметры	1-я группа - выжившие (n=46)	2-я группа - умершие (n=29)	p
Пол: женщины/мужчины, n	41/5	28/1	н/д
Возраст больных при первичном обращении, годы, M±SD	31,30±11,62	29,10±11,42	н/д
Длительность заболевания при первичном обращении, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 4,0]	1,5 [1,0; 3,0]	p=0,02
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,9; 4,0]	1,0 [0,8; 2,0]	p=0,01
Длительность заболевания в конце исследования, годы, M±SD	10,71±4,70	4,88±3,18	p<0,0001
Варианты течения СКВ, n (%):			
острое	12 (26)	17 (58,7)	н/д
подострое	23 (50)	9 (31)	н/д
хроническое	11 (24)	3 (10,3)	н/д
Активность СКВ по SLEDAI-2K, при первичном обращении, n (%):			
ремиссия (0)	0	0	–
минимальная (1–5)	4 (8,7)	1 (3,5)	p<0,0001
умеренная (6–10)	17 (36,9)	8 (27,6)	н/д
высокая (11–19)	21 (45,7)	12 (41,3)	н/д
очень высокая (≥20)	4 (8,7)	8 (27,6)	p<0,0001
Иммунологические показатели, n (%):			
ЛИА-Мах 17	33 (71,7)	5 (17,2)	p=0,004
антитела к дДНК (+)	15 (45,4)	2 (40)	н/д
антитела к дДНК (–)	18 (54,6)	3 (60)	н/д
антитела к Sm-D1-антигену (+)	16 (48,5)	0	p=0,04
антитела к Sm-D1-антигену (–)	17 (51,5)	5 (100)	н/д
Повышение уровня антител к дДНК (ИФА), n (%)	29 (74,3)	4 (57,1)	н/д
Повышение уровня антител к кардиолипину IgG, IgM и β-2-гликопротеину I IgG, IgM, n (%)	3 (6,5)	1 (3,4)	н/д

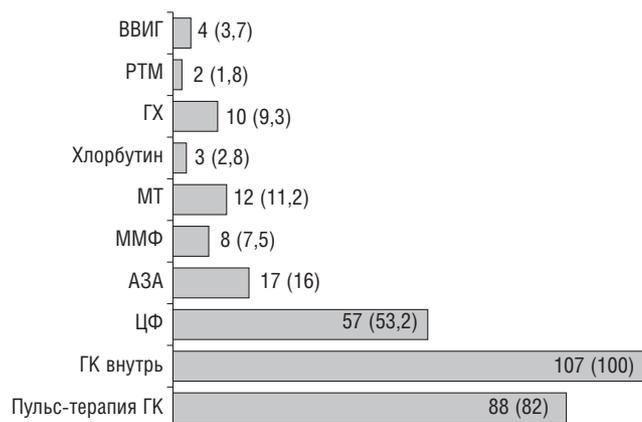
**Примечание.** ЛИА-Мах 17 – линейный иммунный анализ с максимальным определением 17 антиядерных антител, дДНК – двуспиральная ДНК, Sm-D1 – Smith-антиген с полипептидом D1, ИФА – иммуноферментный анализ, н/д – различия не достоверны.

Всем больным (n=107) назначались ГК, у 88 из них была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (МП). Из иммуносупрессивных препаратов наиболее часто применялись циклофосфан (ЦФ) – у 57 и АЗА – у 17, реже МТ – у 12 и хлорбутин – у трех человек. В связи с высокой стоимостью микофенолата мофетил (ММФ) получали только 8 больных, ГХ по этой же причине – всего 10 человек. Доля пациентов, получивших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), была еще меньше. Так, ритуксимаб (РТМ) назначался двум пациентам с быстро прогрессирующим волчаночным нефритом (ВН). Терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) проводилась всего четырем больным (рис. 2). У двух из них отмечалась тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения с геморрагическим синдромом в виде носового и маточного кровотечения, у двух других – нефротический синдром и инфекционные осложнения, такие как пневмония (n=1) и рецидивирующий гнойный подкожный абсцесс правой подлопаточной области (n=1).

В дебюте заболевания сопутствующая патология выявлена у 53 больных (рис. 3). Поражение сердечно-сосудистой системы отмечалось у 32, заболевания щитовидной железы – у 12, органов дыхания (бронхоэктатическая болезнь – БЭБ, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ – и бронхиальная астма – БА) – у 6 больных.

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 8.0 (StatSoft, США). Вид распределения количественных переменных анализировали с помощью критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде

M±SD. Переменные с непараметрическим распределением представлены в виде медианы с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение независимых групп осуществлялось с помощью критерия Манна–Уитни или t-критерия Стьюдента. Сравнение зависимых групп проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона или парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического Z-критерия. Для выявления независимых факторов риска летального исхода использовался многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Различия считались достоверными при p<0,05.



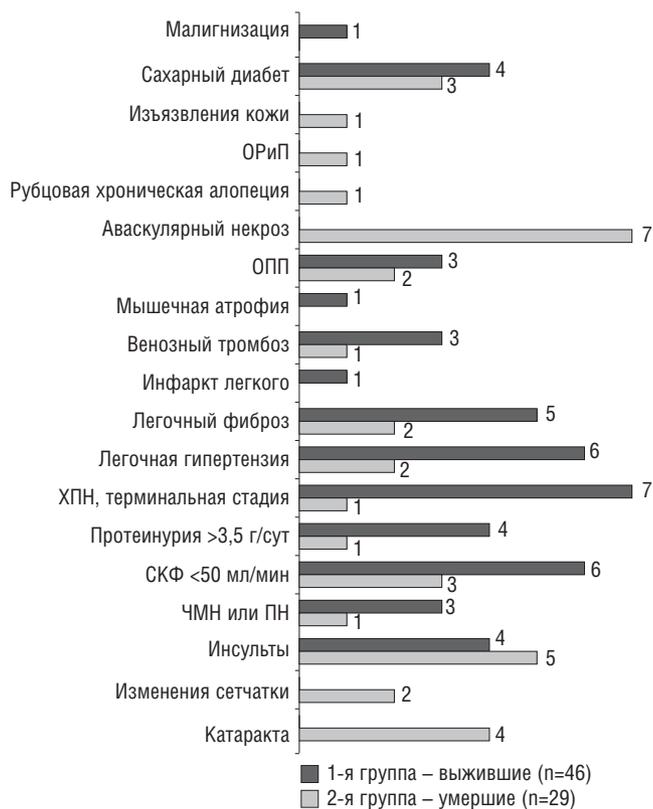
**Рис. 2.** Исходная терапия пациентов с СКВ, n (%)

**Результаты**

Наиболее распространенными клиническими проявлениями СКВ были поражения кожи, суставов, серозных оболочек и почек, которые выявлены у 102 (95,3%), 95 (88,7%), 91 (85%) и 89 (83,1%) больных соответственно. Конституциональные проявления в виде лихорадки, снижения массы тела, быстрой утомляемости и общей слабости встречались у 82 (77 %) пациентов, изъязвленные полости рта и явления хейлита наблюдались у 64 (60%). Другие некритеральные проявления СКВ, вклю-



**Рис. 3.** Число больных СКВ с сопутствующими заболеваниями. ССД – системная склеродермия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГБ – гипертоническая болезнь, КБС – коронарная болезнь сердца, ВПС – врожденные пороки сердца, ДТЗ – диффузный токсический зоб, Уз – узловой зоб



**Рис. 4.** ИП SLICC 75 пациентов с СКВ в конце наблюдения. ОРИП – обширное рубцевание и панникулит, ОПП – остеопороз с переломами позвонков, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЧМН – черепно-мозговая невралгия, ПН – периферическая невралгия

чая синдром Рейно, сетчатое ливедо, дигитальные некрозы и капилляриты, зарегистрированы у 60 (56%) больных. Вовлечение сердечно-сосудистой системы выявлено в 47 (44%) случаях и было представлено небактериальным эндокардитом с недостаточностью митрального клапана II степени, экссудативным и адгезивным перикардитом.

Патология со стороны ЦНС обнаружена у 41 (38,9%), гематологические нарушения – у 22 (20,5%) больных. Из критерияльных признаков поражения ЦНС наблюдалось развитие эпилептических приступов – у 7 (17%) и психозов – у 4 (9,8%) пациентов, проявлявшихся зрительными и слуховыми галлюцинациями у трех из них и галлюцинаторно-бредовым синдромом с переходом в делирий и ствовыми проявлениями в виде бульбарных нарушений – у одного. Только в одном случае диагностировалась энцефаломиеелорадикулонейропатия с явлениями тетрапареза и нарушением функции тазовых органов. Сосудистые головные боли по типу мигрени зафиксированы всего у 1 (2,4%) пациента. У 14 (63,7%) больных наблюдалась гемолитическая анемия, у 7 (31,8%) – тромбоцитопения, 1 (4,5%) – лейкопения.

Клинические проявления АФС были представлены в основном венозными тромбозами нижних конечностей. В группе выживших они отмечались у трех пациенток, у одной из них сочетаясь с ишемическим инсультом в бассейне среднемозговой артерии, сопровождавшимся левосторонним гемипарезом и патологией беременности (три самопроизвольных выкидыша на ранних сроках беременности – от 8 до 12 нед), а у другой – с хронической тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии и с формированием высокой легочной гипертензии. АФС с тромбозами нижних конечностей, инфарктной пневмонией средней доли левого легкого и самопроизвольными выкидышами на сроках гестации 10 и 12 нед отмечался также у одной из умерших больных.

При первичном обращении в клинику наличие органических повреждений было зарегистрировано у 41 (54,6%) из 75 наблюдавшихся в динамике больных. Низкое значение ИП SLICC зафиксировано у 18 (24%), среднее – у 22 (29,3%) и высокое – у 1 (1,3%) пациента, отсутствие повреждения органов отмечалось у 34 (45,4%) человек. В конце наблюдения необратимые органические повреждения выявлены у 49 (65,3%) из 75 пациентов, через 3,5 [2,0; 5,0] года после первичного обращения в группе выживших больных и за 1,5 [1,0; 3,0] года до летального исхода у умерших пациентов. У 25 из 46 (54,3%) выживших больных не было органических повреждений, у 10 (21,7%) ИП SLICC был низким (1 балл), у 8 (17,3%) – средним (2–4 балла), у 3 (6,5%) – высоким (>4 баллов). У 19 (65,5%) умерших значение ИП было средним, у 5 (17,2%) – низким, у 4 (13,7%) – высоким. Лишь в одном случае органические повреждения отсутствовали.

Во время заключительного визита среди необратимых органических повреждений лидирующим было поражение почек как исход волчаночного гломерулонефрита, выявленное у 22 (29,3%) из 75 больных, включавшее стойкое (>6 мес) снижение клубочковой фильтрации <50%, протеинурию >3,5 г/сут (>6 мес) и терминальную почечную недостаточность, которая имела у 17 (58,6%) умерших пациентов. Следующей по частоте необратимых изменений была легочная патология, обнаруженная у 16 из 75 (21,3%) больных: у четырех выживших и у 12 умерших (рис. 4).

У 5 (17,2%) умерших пациентов необратимые повреждения легких были представлены легочным фиброзом и у 6 (21%) – легочной гипертензией, которая в одном случае сочеталась с инфарктной пневмонией средней доли левого легкого на фоне тромбоэмболии легочной артерии, обусловленной АФС.

Необратимые изменения со стороны нервной системы наблюдались у 13 (17,3%) из 75 больных, несколько чаще в группе умерших – у 7 (24 %) из 29. Они в основном были связаны с перенесенным ишемическим инсультом (у 9 человек). У трех выживших больных он возник на фоне АФС и у двух – на фоне артериальной гипертензии. У одного умершего ишемический инсульт был проявлением АФС, а у трех развился на фоне почечной артериальной гипертензии. Кроме того, у трех умерших и одного выжившего пациента имелась периферическая аксональная полинейропатия нижних конечностей.

Длительный прием ГК стал причиной необратимых изменений у 24 (32%) больных из 75, у 7 (9,3%) из них развился асептический некроз головки бедренной кости, у 5 (6,7%) – стероидная спондилопатия, которая в одном случае сопровождалась атрофией мышц нижних конечностей. Развитие стероидного диабета было выявлено у 7 (9,3%), а стероидной катаракты – у 4 (5,3%) человек.

У одной больной с ремиссией СКВ, длившейся в течение 1 года на фоне поддерживающей терапии МП 8 мг/сут и АЗА 200 мг/сут, была диагностирована злокачественная опухоль мостомозжечкового угла слева.

Необходимо отметить, что у 19 (25,3%) из 75 пациентов (у 9 выживших и 10 умерших) встречались два и более органических повреждения.

Число обострений СКВ, которое оценивалось по индексу SFI, у выживших и умерших больных было сопоставимым и колебалось от 1 до 7 (3,83±1,42) и от 2 до 7 (4,26±1,45) случаев соответственно. У выживших умеренное обострение заболевания наблюдалось чаще (2,52±1,21), чем в группе умерших (1,15±1,13; p<0,0001), где значительно чаще, чем у выживших, встречалось выраженное обострение СКВ (2,70±1,03 и 1,74±1,34 соответственно; p=0,001).

В группе выживших пациентов к заключительному визиту ремиссия была достигнута у 13 из 46 (28%) больных. Полная ремиссия наблюдалась лишь у одного молодого мужчины 30 лет, у которого в дебюте заболевания тяжесть была обусловлена нефритом с нефротическим синдромом и АФС, который проявлялся илеофemorальным тромбозом слева. Последние 5 лет он не получал ГК, цитостатики и антикоагулянты. У 12 (26%) из 46 выживших отмечалась медикаментозная ремиссия, длившаяся от 5 мес до 2 лет. Медиана ее продолжительности составила 1,25 [0,5; 2,0] года. Монотерапия ГК (10 мг/сут в пересчете на преднизолон) проводилась только у одного больного, у остальных преднизолон в дозе от 5 до 10 мг/сут сочетался с другими препаратами: 7 больных получали АЗА 150 мг/сут, двое – ГХ 200 мг/сут, двое – МТ 7,5 мг/нед.

В течение всего периода наблюдения практически все пациенты получали ГК. В связи с обострением СКВ 52 из 75 больных была проведена пульс-терапия МП. АЗА получал 31 пациент, ЦФ – 16, МТ – 15, ММФ – 11, ГХ – 2.

За период наблюдения смена базисных препаратов проводилась у 25 выживших и у 6 умерших больных. У 9 выживших ЦФ был заменен на АЗА для поддержания ремиссии ВН и у одной пациентки с тяжелым волчаночным гепатитом – в связи с индукцией ремиссии. Кроме того, у трех больных с поражением ЦНС и у трех других с излеченным нефритом, но сохранением полиартрита ЦФ был заменен на МТ. У двух больных с нефритом замена ЦФ на ММФ была связана с его неэффективностью, а двум пациентам, получавшим ММФ, он был заменен на АЗА в связи с регрессированием признаков активного нефрита. Пятерым больным, изначально получавшим МТ по поводу поражения кожи и суставов, был назначен АЗА из-за развития нефрита с минимальным мочевым синдромом. В группе умерших ЦФ был назначен трем больным, получавшим ранее АЗА и ММФ, в связи с прогрессированием волчаночного гломерулонефрита и одной пациентке с тяжелым цереброваскулитом, ранее получавшей АЗА по поводу полиартрита. Одна пациентка с излеченным нефритом, которой ЦФ был заменен на АЗА, погибла от опухоли головного мозга.

Из-за высокой активности СКВ и поражения жизненно важных органов умершие чаще получали ЦФ, двум больным с нефротическим синдромом был назначен РТМ по 2 г на курс. Одна пациентка с быстро прогрессирующим нефритом была переведена на хронический гемодиализ (табл. 3).

У выживших пациентов в конце исследования, на фоне достоверного снижения активности по индексу SLEDAI-2K (с 12,29±5,06 до 9,79±5,57; p<0,01), отмечено статистически значимое повышение ИП – с 0,23±0,48 до 1,33±1,28 (p<0,0001; рис. 5).

У 29 (39%) из 75 больных наблюдался летальный исход в среднем через 4,88±3,18 года от первого визита в клинику. В основном это были женщины (n=28), молодого

Таблица 3 Характеристика дебюта СКВ и исходной терапии сравниваемых групп больных, n (%)

Клинические проявления	1-я группа - выжившие (n=46)	2-я группа - умершие (n=29)
Поражение:		
кожи	36 (78,2)	13 (44,8)
слизистых оболочек	22 (47,8)	10 (34,4)
суставов	35 (76)	19 (65,5)
серозных оболочек	23 (50)	13 (44,8)
почек	31 (67,4)	<b>21 (75,4)</b>
ЦНС	9 (19,5)	<b>11 (37,9)</b>
легких:		
1) пневмонит	6 (13)	<b>8 (27,5)</b>
2) легочная гипертензия	3 (6,5)	<b>6 (20,6)</b>
Гематологические нарушения	<b>8 (17,4)</b>	5 (17,2)
АФС	<b>3 (6,5)</b>	1 (3,4)
Терапия:		
ГК внутрь	46 (100)	29 (100)
пульс-терапия ГК	29 (63)	29 (100)
ЦФ	17 (37)	<b>19 (65,5)</b>
АЗА	10 (21,8)	3 (10,4)
ММФ	8 (17,4)	–
МТ	6 (13)	7 (24,1)
ГХ	6 (13)	–
РТМ	–	<b>2 (6,9)</b>
ВВИГ (октагам)	3 (6,5)	1 (3,45)
Изолированная ультрафильтрация	1 (2,17)	1 (3,45)
Хронический гемодиализ	–	1 (3,45)

возраста ( $29,10 \pm 11,42$  года), с небольшой длительностью заболевания (медиана  $-1,5 [1,0; 3,0]$  года), с острым вариантом течения СКВ ( $n=17$ ; см. табл. 2).

Причиной летального исхода было поражение жизненно важных органов, в основном терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) с уреимией из-за волчаночного гломерулонефрита, наблюдавшаяся у 10 (34,5%) из 29 пациентов, у трех из них был нефрит с нефротическим синдромом. Поражение легких с развитием легочно-сердечной недостаточности было причиной смерти 7 (24,1%) больных. У четырех из них отмечал-

ся пневмонит, у двоих – легочный фиброз и вторичная легочная гипертензия и у одного – легочная гипертензия на фоне тромбоэмболии легочной артерии. Поражение ЦНС стало причиной летального исхода у 4 (14%) пациентов: у одного из них была клиническая картина тяжелого цереброваскулита и галлюцинаторно-бредовый синдром с переходом в делирий и стволовыми проявлениями в виде бульбарных нарушений, у другого – мозговая кома на фоне эпилептического статуса, у двоих – ишемический инсульт. У одной больной с инсультом к моменту летального исхода был еще выявлен инфильтративный туберкулез легких в фазе распада. У двух больных причиной летального исхода были сочетанные поражения ЦНС и почек. Тяжелая форма пневмонии с прогрессирующей дыхательной недостаточностью стала причиной смерти 5 (17,2%) пациентов (рис. 6). У одной молодой женщины 46 лет с опухолью мостомозжечкового угла слева смерть наступила на 5-е сутки после оперативного лечения (резекционной трепанации задней черепной ямки).

Независимыми факторами риска летального исхода у исследуемых нами больных, по данным многофакторного регрессионного анализа, были острое течение ( $\beta=0,18$ ;  $p=0,04$ ), большая продолжительность заболевания вне ремиссии ( $\beta=0,51$ ;  $p<0,001$ ) и прогрессирование ИП SLICC ( $\beta=0,32$ ;  $p=0,0004$ ). Как оказалось, высокая активность заболевания не влияла на показатели летальности ( $\beta=0,09$ ;  $p=0,2$ ), достоверного снижения которой в динамике не наблюдалось ( $p=0,14$ ).

**Обсуждение**

Несмотря на то что прогноз при СКВ значительно улучшился, сведения о выживаемости больных СКВ в странах с низким социально-экономическим уровнем не столь оптимистичны [25, 28]. Это связано с трудностями своевременной диагностики, затруднениями в проведении оптимальной патогенетической терапии и адекватных лечебных мероприятий при тяжелых поражениях жизненно важных органов, в частности почек (гемодиализа, перитонеального диализа, трансплантации почки) [29].

В нашем исследовании пациенты с СКВ уже в дебюте заболевания имели тяжелое поражение почек, легких и ЦНС. В раннем периоде болезни (в течение первых 3,5 года) у большинства (65,3%) больных сформировались необратимые органные повреждения с индексом ИП SLICC  $\geq 2$  баллов, определившие неблагоприятный исход. Так, среди больных с летальным исходом преобладали пациенты с терминальной стадией ХПН вследствие активного ВН (34,5%) и с поражением легких (24,1%), ведущим к дыхательной недостаточности и связанной с пневмонитом и легочной гипертензией.

Лидирующее место (29,3%) среди необратимых органных повреждений занимало поражение почек. По данным литературы, оно встречается у 38–92% больных СКВ и варьирует от субклинической протеинурии до тяжелых форм нефрита, определяющих течение болезни в целом [30, 31]. В нашей когорте поражение почек с ХПН было причиной смерти у 34,5% больных, причем такой исход наблюдался у молодых женщин со средним возрастом около 29 лет и небольшой давностью болезни (1,5 года). Аналогичные результаты представлены в работе L.C. Plantinga и соавт. [32], которые выявили ассоциацию

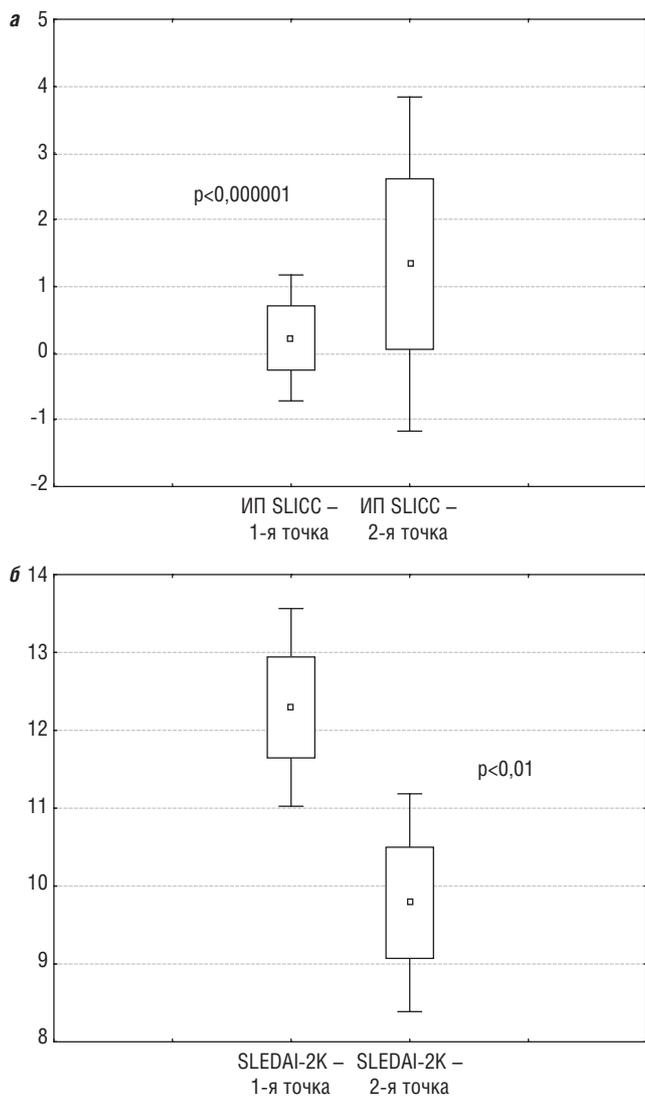


Рис. 5. Динамика ИП (а) и SLEDAI-2K (б) у выживших пациентов



Рис. 6. Структура летальности больных СКВ (n=29), %

неблагоприятного жизненного прогноза у пациентов с ВН в возрасте до 30 лет с низким социально-экономическим статусом.

Полученные нами результаты в основном совпадают с данными изучения когорт пациентов с СКВ в развивающихся странах. Например, предикторами смерти у бразильских пациентов с СКВ были значения ИП SLICC >3 баллов, преимущественно с почечными и легочными повреждениями [33]. Поражение почек и инфекции были независимыми факторами риска летального исхода у пакистанских больных. Выживаемость у них была значительно ниже, чем у европейских пациентов за последнее десятилетие [34]. По данным португальского регистра больных СКВ, серьезные органические повреждения были зарегистрированы со стороны нервно-психической сферы, органов зрения, опорно-двигательного аппарата [35]. Предикторами неблагоприятного исхода у иранских пациентов были высокая активность СКВ, сердечно-сосудистые осложнения и инфекции [36]. Высокую частоту летальных исходов в киргизской когорте больных СКВ можно объяснить также и тем, что большинство населения республики проживает в сельской местности, где социально-экономический уровень жителей достаточно низкий, а квалифицированная медицинская помощь находится не на высоком уровне, что не позволяет своевременно диагностировать СКВ по клиническим и лабораторным критериям. В данном случае уместно проведение параллели с результатами исследования первой когорты больных СКВ в СССР. Так, по данным В.А. Насоновой, высокая смертность наблюдалась у молодых женщин с ВН, поздним установлением диагноза и неадекватной терапией, что в свою очередь было связано с недостаточно высоким уровнем социально-экономического положения и обеспечения квалифицированной медицинской помощью населения СССР в 60-е годы прошлого столетия [1].

На современном этапе исследования СКВ у российских пациентов необратимые органические повреждения выявлялись почти у половины (40,4%) больных в течение первых 1,5 года болезни. В раннем периоде СКВ у российской когорты больных самым распространенным повреждением являлось поражение сердечно-сосудистой системы, затем ЦНС, почек и костно-мышечной системы [37].

При СКВ коморбидные инфекции встречаются чаще (в 14–45% случаев, по данным больших клинических исследований), чем в популяции, и в 10 раз чаще, чем при ревматоидном артрите [38–40]. Нередко инфекции выходят на первое место среди причин летальных исходов, опережая активность СКВ и сердечно-сосудистые осложнения [38, 39, 41]. В последние годы все большее внимание привлекает проблема пневмоний, вызванных *Pneumocystis jirovecii*. По данным метаанализа, пневмоцистная пневмония была обнаружена у 5% больных СКВ [42]. Предполагается, что в качестве факторов риска развития пневмоцистной пневмонии среди пациентов с СКВ следует рассматривать высокую активность, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК.

В нашем исследовании тяжелые пневмонии стали причиной летального исхода у 17,2% больных. Проблемы их своевременной диагностики могли быть обусловлены отсутствием возможности проведения ряда исследований,

таких как бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем и трансбронхиальная биопсия легких.

У 1/3 (32%) больных наблюдались необратимые повреждения, связанные с использованием системных ГК. В основном это были пациенты с поражением костно-мышечной системы, у некоторых отмечалось развитие стероидной спондилопатии с компрессионными переломами и аваскулярных некрозов головок бедренных костей. Эти изменения стали причиной инвалидизации 17,3% больных, преимущественно лиц молодого возраста. Данные осложнения достаточно распространены среди пациентов с СКВ, получающих ГК, поэтому необходимы меры по их профилактике и раннему выявлению.

В исследуемой ретроспективной группе пациентов с СКВ новые лекарственные средства (ГИБП, ВВИГ) были применены лишь у 8% больных. К сожалению, не все пациенты с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, цереброваскулитом и цитопенией могли получить биологическую терапию (РТМ, белимумаб) и человеческий иммуноглобулин. Высокая стоимость данного вида лечения, отсутствие финансовой государственной поддержки ограничили его доступность для многих больных, нуждающихся в этих препаратах.

Таким образом, полученные данные ретроспективного наблюдения отражают необходимость тщательного диспансерного учета больных СКВ, регулярного мониторинга клинико-лабораторных и иммунологических параметров заболевания с использованием современных индексов активности, необратимых органических повреждений с целью раннего выявления, лечения и профилактики коморбидных состояний, прогнозирования течения и исходов СКВ на разных этапах болезни.

Кроме того, тяжелое течение СКВ у наблюдавшихся нами пациентов и отсутствие ремиссии у большинства из них (82,7%) требуют не только комплексного клинического наблюдения, но и повышения качества медицинской помощи, обеспечения их современными лекарственными средствами при неэффективности стандартных методов лечения, финансовой поддержки государства в решении данного вопроса.

## Выводы

1. В Кыргызстане СКВ преимущественно болеют лица женского пола (91,5%), молодого возраста (30 лет), киргизской национальности (89,7%), из Северного региона республики (79,4%).
2. Среди клинических проявлений СКВ наиболее распространенными являются поражения кожи (100%) и суставов (88,7%), серозных оболочек (85%) и почек (83,1%).
3. У 75 киргизских пациентов с СКВ ремиссия наблюдалась редко [полная – всего в одном случае (1,3%), медикаментозная – у 16% больных], в то время как частота летальных исходов была достаточно высока (38,6%).
4. Основными причинами смерти 29 из 75 наблюдавшихся больных были осложнения со стороны почек (13,3%), легких (9,3%) и ЦНС (5,3%), а также инфекционные осложнения, затрагивающие органы дыхания (6,6%).
5. Среди необратимых органических повреждений в конце наблюдения лидирующее место занимало поражение

почек (29,3%) с тяжелыми формами нефрита (нефротический синдром с ХПН), на втором месте – патология ЦНС (17,3%).

6. Пациенты преимущественно находились на терапии преднизолоном (100%), 76% получали ЦФ. Достаточно редко использовались ММФ (11%), ГХ (8%) и ГИБП (2,6%).

7. Факторами риска летального исхода были острое начало СКВ, большая длительность заболевания вне ремиссии и прогрессирование необратимых органических повреждений.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972 [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972].
- Иванова ММ. Прогноз заболевания и особенности лечения больных системной красной волчанкой в различных возрастных группах. Терапевтический архив. 1985;(6):125-8 [Ivanova MM. Forecast disease and especially the treatment of patients with systemic lupus erythematosus in different age groups. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1985;(6):125-8 (In Russ.)].
- Иванова ММ. Системная красная волчанка. Клиника, диагностика и лечение. Клиническая ревматология. 1995;(1):2-19 [Ivanova MM. Systemic lupus erythematosus. Clinic, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1995;(1):2-19 (In Russ.)].
- 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.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Petri M, Magder LS. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O
- Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chron Dis*. 1955;1:1232. doi: 10.1016/0021-9681(55)90018-7
- Folomeev M, Alekberova Z. Survival pattern of 120 males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1990;17:856-8.
- Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:2152-8.
- Gladman DD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum*. 1995;7:402-7. doi: 10.1097/00002281-199509000-00007
- Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:970-7. doi: 10.1002/art.1780330708
- Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus: patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum*. 1995;38:274-83. doi: 10.1002/art.1780380218
- Wadee S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1487-91. doi: 10.1093/rheumatology/kem180
- Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the USA. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1500-5. doi: 10.1136/ard.2005.040907
- Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки. Современная ревматология. 2012;6(4):40-8 [Klyukvina NG, Nasonov EL. The clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):40-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-761
- Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1603-11. doi: 10.1136/ard.2010.135186
- Peterson JC, Paget SA, Lachs MS, et al. The risk of comorbidity. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:635-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200473
- Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI веке. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133-40 [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
- Zonana-Nacach A, Roseman J, McGwin G, et al. SLE in three ethnic groups. *Lupus*. 2000;9:101-9. doi: 10.1191/096120300678828046
- Wang F, Wang C, Tan C, et al. Systemic lupus erythematosus in Malaysia. *Lupus*. 1997;6(3):248-53. doi: 10.1177/096120339700600306
- Malavija A, Singh RR, Singh YN, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1993;2(2):115-8. doi: 10.1177/096120339300200209
- Ho C, Mok C, Wong R. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:437-40. doi: 10.1136/ard.57.7.437
- Amoura Z, Thi Houng Du, Cacoub P. Systemic lupus erythematosus in patients native to West and Central Africa: comment of the article by Bae et al. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1560-1. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1560::AID-ANR42>3.0.CO;2-L
- Алекберова ЗС, Насонова ВА, Решетняк ТМ и др. Особенности СКВ у русских и грузин. Научно-практическая ревматология, 2001;39(2):13-7 [Alekberova ZS, Nasonova VA, Reshetnyak TM, et al. Peculiarities of systemic lupus erythematosus in Russians and Georgians. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(2):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2001-393
- 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
- Решетняк ТМ. Системная красная волчанка. В кн.: Бадюкин ББ, редактор. Клинические лекции по ревматологии. Москва; 2012. С. 255-6 [Reshetnyak TM. Systemic lupus erythematosus. In: Badokin BB, editor. *Klinicheskie lektzii po revmatologii* [Clinical lectures on rheumatology]. Moscow; 2012. P. 255-6].
- Tan EM, Cohen AS, Fries JS. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101

## 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.

28. 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
29. Ponticelli C. Treatment of lupus nephritis – the advantage of a flexible approach. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2057-9. doi: 10.1093/ndt/12.10.2057
30. Тареева ИЕ, Филимонова РГ, Янушкевич ТН, Куприянова ЛА. Течение и прогноз волчаночного нефрита. *Терапевтический архив*. 1980;(1):68-72 [Tareeva IE, Filimonova RG, Yanushkevich TN, Kupriyanova LA. The course and prognosis of lupus nephritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 1980;(1):68-72 (In Russ.)].
31. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, et al. Lupus nephritis. *Am J Med*. 1982;72:209-20. doi: 10.1016/0002-9343(82)90812-9
32. Plantinga LC, Drenkard C, Pastan SO, Lim SS. Attribution of cause of end-stage renal disease among patients with systemic lupus erythematosus: the Georgia Lupus Registry. *Lupus Sci Med*. 2016;3:000132. doi: 10.1136/lupus-2015-000132
33. Cardoso CRL, Signorelli FV, Papi JAS, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus*. 2008;17:1042-8. doi: 10.1177/0961203308093829
34. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus*. 2009;18:848-55. doi: 10.1177/0961203309103410
35. 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. Epub 2014 Oct 15.
36. Fatemi A, Matinfar M, Sayedbonakdar Z, et al. Outcome of adult onset systemic lupus erythematosus in Iran. *Lupus*. 2014;23:1211-6. doi: 10.1177/0961203314534304
37. Андрианова ИА, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных с 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
38. Lu JY, Chen DY, Hsich CW, et al. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*. 2007;16:168-75.
39. Ключкина НГ, Насонов ЕЛ. Иммуносупрессивная терапия системной красной волчанки: достоинства, недостатки и возможности совершенствования. *Русский медицинский журнал*. 2007;15(8):635-41 [Klyukvina NG, Nasonov EL. Immunosuppressive therapy with systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses and opportunities for improvement. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2007;15(8):635-41 (In Russ.)].
40. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, et al. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheum*. 2002;20:559-64.
41. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin Am*. 1998;24(2):424-56. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70016-8
42. Bosch X, Guilabert A, Pallares L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584-9. doi: 10.1177/0961203306071919