

Выживаемость мужчин, страдающих системной красной волчанкой

Н.Г.Клюквина, Е.Л. Насонов

Кафедра ревматологии ФППОВ ММА им. И.М.Сеченова, Москва

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое и нередко фатальное заболевание. В середине 50-х годов прошлого века, в доглюкокортикоидную эру, СКВ в большинстве случаев заканчивалась смертельным исходом. Опубликованные в 1955 г. результаты исследования М. Merrell показали, что половина больных СКВ погибали в первые 4 года с момента развития симптоматики [1]. В последние десятилетия прогноз больных существенно улучшился за счет ранней постановки диагноза, разумного использования иммуносупрессивных препаратов и доступности новых методов лечения при органном повреждении. В настоящее время 10-летняя выживаемость больных СКВ составляет 90%, а 20-летняя — 70% [2, 3].

Примечательно, что за последние 50 лет успехи при СКВ в этом отношении оказались более значительными по сравнению с уровнем выживаемости населения в целом [4]. Однако достигнутые результаты далеки от идеальных: летальность среди больных СКВ продолжает оставаться высокой. Причинами смерти при СКВ являются высокая активность процесса (быстро прогрессирующий волчаночный нефрит, диффузные формы поражения ЦНС, гемолитические кризы, поражение легких и сердца), развившиеся осложнения заболевания (конечная стадия почечной болезни как исход волчаночного нефрита и пр.), сопутствующая патология (тромбозы в рамках антифосфолипидного синдрома (АФС), ранний атеросклероз) и присоединившаяся инфекция [5, 6]. На ранних стадиях заболевания летальные исходы в первую очередь связаны с поражением почек, а в более позднем периоде — с сердечно-сосудистыми осложнениями и функциональной недостаточностью внутренних органов. Инфекционные осложнения занимают лидирующие позиции на всех этапах болезни [7, 8]. На уровень летальности при СКВ также влияет ряд факторов, как связанных непосредственно с основным заболеванием (возраст начала болезни, ослож-

нения лекарственной терапии), так и не имеющих к нему прямого отношения (пол, раса и социально-экономический статус) [9].

К одной из наиболее частых причин смертельного исхода относится люпус-нефрит (на ранних стадиях, в первые 5 лет заболевания) и хроническая почечная недостаточность (ХПН) (развивающаяся на более поздних сроках как исход активного почечного поражения) [10-12]. По данным D.L.T. Huong и соавт., 15-летняя выживаемость больных с люпус-нефритом, получавших адекватную терапию, составила 76%, в то время как у больных без нефрита — 90% [13]. При наличии нефрита прогностическое значение также имеет возраст начала заболевания. В работе М.М. Ивановой отмечено более тяжелое течение СКВ у лиц молодого возраста: 5- и 10-летняя выживаемость при начале нефрита в возрасте 14-24 года составляла 67% и 57%, а после 40 лет — 87% и 81% соответственно [5]. Неблагоприятен прогноз и при так называемых ранних нефритах (развившихся в первый год заболевания) [14].

Второй после люпус-нефрита причиной смерти при активной СКВ считается поражение ЦНС [15, 16]. Согласно данным L. Rubin и соавт., вовлечение ЦНС при обострении заболевания приводило к летальному исходу у 43% больных [17]. Прогностически неблагоприятными факторами считается также развитие гематологических нарушений, особенно тромбоцитопении и гемолитической анемии [18, 19].

Среди причин смерти, непосредственно не связанных с активностью СКВ, лидерство делят инфекционные осложнения и сердечно-сосудистая патология. По данным многочисленных исследований, коморбидные инфекции приводили к смерти больных СКВ в 30-60% случаев, независимо от давности и активности заболевания [2, 20-22]. Считается, что инфекции могут не только являться непосредственной причиной летального исхода, но и способствовать его развитию [16, 17, 23, 24]. Больные СКВ имеют особую предрасположенность к развитию инфекционных осложнений. Частота сопутствующих инфекций у больных СКВ в 10 раз превышает наблюдаемую у больных ревматоидным

артритом и в 5 раз — у больных с идиопатическим нефротическим синдромом [25]. Предикторами развития инфекций являются активность заболевания, главным образом активный волчаночный нефрит; ХПН, гипоальбуминемия и терапия глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами [26].

На более поздних стадиях болезни (при длительности заболевания более 5 лет) нарастает частота летальных исходов вследствие сосудистых поражений, обусловленных атеросклерозом, васкулитом и АФС [24, 27]. По данным М. Abu-Shakra и соавт., у 32 из 124 (22,8%) умерших больных СКВ имелись признаки атеросклероза [2]. Известен ряд описаний случаев смерти молодых пациентов с СКВ от патологии коронарных сосудов [28, 29]. У 10% больных СКВ причиной смерти является инфаркт миокарда. По мнению L. Rubin и соавт., 20% всех смертей обусловлено сосудистыми катастрофами [17].

Считается, что мужской пол у больных СКВ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [19, 30-32]. Высказано предположение, что более высокой летальности мужчин с СКВ способствуют, в первую очередь, сопутствующие заболевания [7]. Как отмечалось выше, инфекции являются частой причиной летальных исходов на всех этапах болезни, при этом известно, что развитие интеркуррентных инфекций более характерно для мужчин [33]. В то же время высокая частота некоторых проявлений СКВ, таких как поражение почек и тромбоцитопения, также может вносить свой вклад в более низкие показатели выживаемости у больных мужского пола.

Нами был проведен анализ летальных исходов и показателей выживаемости среди 135 мужчин, страдающих СКВ и наблюдавшихся в НИИР РАМН с 1990 по 2006 гг. За указанный период в исследуемой группе произошло 25 смертей. Летальность у мужчин составила 1,9/100 пациенто-лет, что приближается к соответствующим показателям у больных СКВ обоего пола в 70-80х годах прошлого столетия [34].

Средний возраст мужчин с СКВ на момент смерти составлял 25 лет, что гораздо ниже не только общей продолжительности жизни населения России, но и показателей, полученных при анализе причин смерти у больных СКВ (преимущественно женщин), наблюдавшихся в Институте ревматологии и умерших за период с 1958 по 1997 год [8]. Также меньшей у мужчин оказалась и средняя длительность СКВ от начала заболевания до момента смерти — 4,6 лет (по данным НИИР РАМН — 9 лет).

Основными причинами летальных исходов являлись ХПН как исход люпус-нефрита (24%) и инфекционные осложнения (16%). Нередко смерть была обусловлена сосудистыми катастрофами: у трех больных (12%) непосредственной причиной смерти явились тромбозы крупных сосудов, у двух — ДВС-синдром, и по одному больному умерло вследствие субарахноидального кровоизлияния и геморрагического инсульта (табл. 1).

Таблица 1

**ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ
У НАБЛЮДАВШИХСЯ МУЖЧИН С СКВ
(ЗА ПЕРИОД С 1990 ПО 2006 ГОДЫ)**

Причина смерти	Число больных (n=25)	Ранняя леталь- ность (n=13)	Поздняя леталь- ность (n=12)
ХПН	6 (24%)	3	3
Тромбозы крупных сосудов	3 (12%)	1	2
Инфекционные осложнения (сепсис, перитонит)	4 (16%)	2	2
Гемолитический криз*	2 (8%)	1	1
ДВС-синдром*	2 (8%)	2	0
Активный волчаночный нефрит*	1 (4%)	1	0
Геморрагический пневмо- нит*	1 (4%)	1	0
Субарахноидальное крово- излияние*	1(4%)	0	1
Геморрагический инсульт	1 (4%)	1	0
Онкологические заболева- ния	1 (4%)	0	1
Не связано с СКВ	3 (12%)	1	2

Примечание: * — связь с активностью СКВ

Впервые введенное L.A. Rubin и соавт. понятие о ранней (в первые 5 лет от начала болезни) и поздней (после 5 лет) летальности больных СКВ широко используется в современной литературе и отражает присущую СКВ бимодальность распределения смертных случаев [17]. По данным большинства исследований, примерно в половине случаев смерть больных наступает в течение первых 5 лет заболевания вследствие активности СКВ или инфекционных осложнений; поздняя летальность является результатом недостаточности внутренних органов, осложнений заболевания и проводимой терапии, а в ряде случаев — реактивацией болезни [8, 17, 35]. Похожая картина наблюдалась и в нашем исследовании: у половины больных летальные исходы развивались на ранних стадиях СКВ (давность до 5 лет) и были обусловлены активностью заболевания и сопутствующей инфекцией. При давности болезни более 5 лет в качестве причин смерти чаще фигурировали сосудистые и инфекционные осложнения.

Интересным фактом можно считать одинаковую частоту развития ХПН у больных с ранней и поздней летальностью. Поражение почек — хорошо известный прогностически неблагоприятный предиктор исхода СКВ, однако гибель больных с конечной стадией почечной болезни наблюдается, как правило, при давности заболевания более 5 лет [9, 13, 19, 36, 37]. Раннее и необратимое нарушение почечной функции, ведущее к развитию несовместимых с жизнью осложнений, можно расценивать как особенность «мужской» СКВ.

Однако в целом частота различных причин смерти среди мужчин с СКВ совпадала с данными дру-

Таблица 2

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ СКВ

Автор, год (число больных/число смертей)	Структура летальных исходов (%)			
	Актив- ность СКВ	Инфек- ции	Сосу- дистые заболе- вания	Онко- пато- логия
Helve T., 1985 [38] (n=1427/142)	52	17	21	3,5
Reveille J. Et al. , 1990[19] (n=389/89)	12	47	11	7
Abu-Shakra M., 1995 [34] (n=665/124)	16	32	25	6.5
Лучихина Е.Л., 1998 [8] (n=1500/228)	35	30	14	2,2
Собственные данные, 2006 (n=135/25)	28	16	36	4

гих исследователей, касающихся исходов у больных СКВ обоего пола (табл. 2).

Неоднократно предпринимались попытки выделения составляющих, оказывающих влияние на летальность больных СКВ [17, 39-41].

S. Vujan и соавт. при проспективном наблюдении 239 больных СКВ в качестве факторов развития летального исхода выделили мужской пол, возраст в момент постановки диагноза старше 60 лет и наличие поражения почек, клапанного аппарата сердца и позитивности по волчаночному антикоагулянту в дебюте заболевания [42]. М. Abu-Shakra и соавт. показали, что низкие показатели выживаемости ассоциируются с поражением почек и легких, возрастом старше 50 лет на момент установления диагноза и индексом SLEDAI более 20 баллов в дебюте [22]. При проспективном анализе 300 больных СКВ К.Е. Moss и соавт. обнаружили более высокую летальность у больных с поздним началом заболевания, однако необходимо отметить, что лидирующие позиции среди причин летальных исходов у больных данной группы занимали злокачественные новообразования (20%) и сердечно-сосудистые осложнения (17%) [43]. В исследовании К. Manger и соавт. риск развития смерти был статистически значимо повышен у больных мужского пола, с началом заболевания в возрасте старше 40 лет и поражением почек, ЦНС и сердца в качестве начальных признаков заболевания [44].

Предиктором смерти признана также тромбоцитопения [22, 42]. В длительном проспективном исследовании LUMINA было выявлено, что тромбоцитопения является предиктором неблагоприятного течения заболевания, сочетается с тяжелым поражением почек и ЦНС и ассоциируется с более высокими показателями повреждения и летальности у больных СКВ [45].

G. Ruiz-Irastorza и соавт. продемонстрировали следующие показатели выживаемости среди 202 больных СКВ: 5-летняя — 95%, 10-летняя — 91%,

15-летняя — 86% и 20-летняя — 69% [46]. На 15-летнюю выживаемость больных негативное влияние оказывали следующие факторы: возраст в момент установления диагноза, поражение почек и вторичный АФС. Негативное влияние АФС на выживаемость больных авторы в первую очередь связывали с большим процентом пациентов с артериальными тромбозами.

Однако имеются и другие точки зрения о влиянии АФС на выживаемость. В длительном наблюдении D. Alarcon-Segovia и соавт. 15-летняя выживаемость больных со вторичным АФС составила 88%, что оказалось выше выживаемости больных СКВ в целом [47].

Показатели выживаемости в нашей группе больных, состоящей из мужчин (в первую очередь 5-лет-

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ СКВ

Автор	Год	Выживаемость больных СКВ			
		5- летняя	10- летняя	15- летняя	20- летняя
Estes D. et al. [48]	1971	77%	60%	50%	-
Wallace D.I. et al. [31]	1981	88%	79%	74%	-
Reveille J.D. et al. [19]	1990	89%	83%	79%	-
Abu-Shakra M. et al. [34]	1995	93%	85%	79%	68%
Jacobsen S. et al. [49]	1999	91%	76%	64%	53%
Фоломеев М.Ю., [8]	1989	90%	78%	62%	58%
Собственные данные	2009	89%	84%	79%	72%

ние и 10-летние), приближались к таковым у больных СКВ в целом по данным литературы (табл. 3).

В проведенном нами исследовании развитие летальных исходов у мужчин с СКВ ассоциировалось с поражением почек в дебюте и в течение заболевания, а также с наличием гематологических осложнений (анемии и тромбоцитопении). Показатели выживаемости оказались хуже у больных молодого возраста в дебюте болезни, с острым течением заболевания и высокой активностью на момент установления диагноза. Наличие АФС не оказывало неблагоприятного влияния на кривую выживаемости (рис. 1-3).

Необходимо отметить, что мы не анализировали ряд особенностей, которые могут оказывать влияние на исходы заболевания. Как и при других хронических заболеваниях, неблагоприятные исходы при СКВ могут быть обусловлены социально-экономическим статусом пациентов. Социально-экономические факторы оказывают более глубокое воздействие не на активность заболевания, а на физическое и эмоциональное состояние больных. Непредсказуемость течения СКВ способствует появлению чувства страха, смятения, неопределенности и другим нарушениям поведения. Снижение самоконтроля над болезнью ведет к повышению

Рисунок 1.

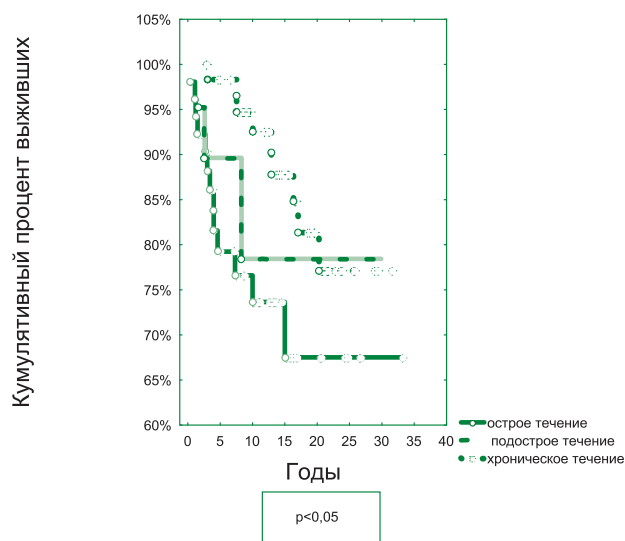
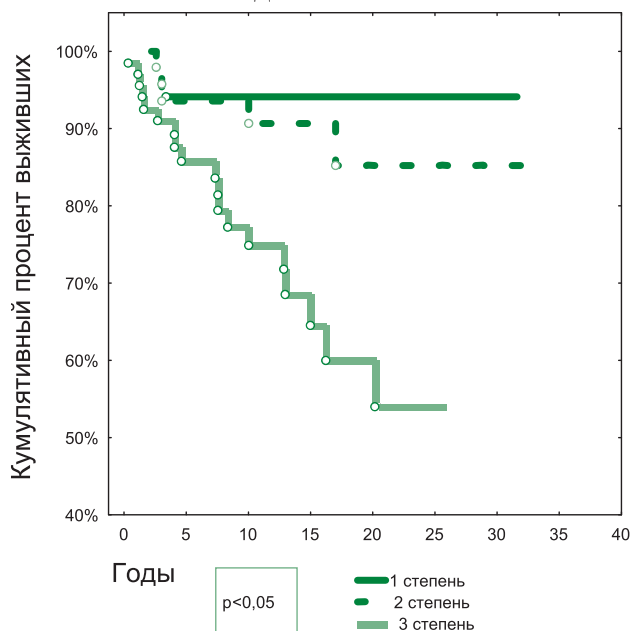
ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ СКВ


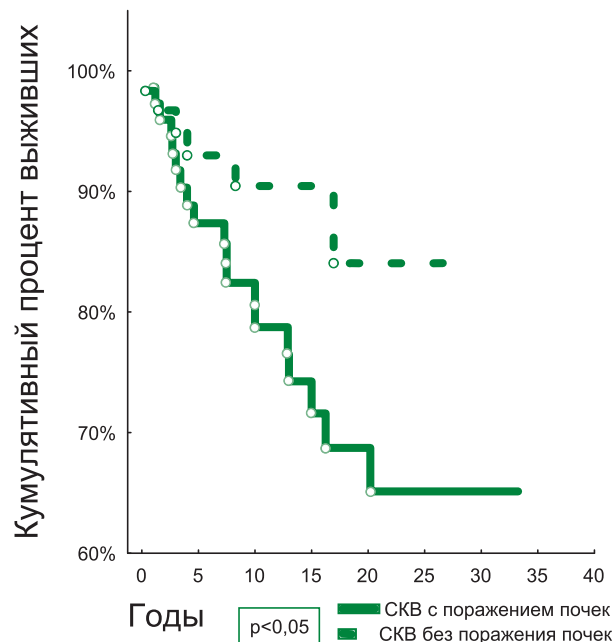
Рисунок 2

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ НА МОМЕНТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА


активности заболевания и падению трудоспособности, что сказывается на снижении доходов, и соответственно, социального статуса больного человека [51-53].

В ряде исследований было показано, что недостаточный контроль над болезнью и плохая комплаентность больных (чаще мужчин, чем женщин) ассоциировались с более тяжелым течением заболе-

Рисунок 3.

ВЛИЯНИЕ НЕФРИТА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ


вания и неблагоприятными исходами [54].

Не исключается роль экзогенных факторов на течение заболевания. В последние годы получены многочисленные (хотя и неоднозначные) данные о взаимосвязи между курением, употреблением алкоголя и активностью СКВ [55, 56]. Более частое курение и употребление алкоголя больными мужского пола также может способствовать более тяжелому течению заболевания.

Таким образом, несомненным достижением современной ревматологии является увеличение продолжительности жизни больных СКВ. Наряду с улучшением показателей выживаемости изменилась и структура смертности [2, 57, 58]. Полвека назад среди причин смерти преобладали активность СКВ и инфекционные осложнения, тогда как на современном этапе основными причинами гибели больных являются коморбидные состояния (сердечно-сосудистая патология, инфекции) [2, 35, 48]. Полученные нами результаты подтверждают мнение большинства исследователей о том, что мужской пол является прогностически неблагоприятным фактором при СКВ. Высокая частота поражения почек, включая быстро прогрессирующие варианты люпус-нефрита, сопутствующей патологии (главным образом, сердечно-сосудистых заболеваний), недостаточная комплаентность больных оказывают негативное влияние на исходы СКВ у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merrell M., Shulman L.E. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J.Chronic Dis.*, 1955, 1, 12-32.
2. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. 1. Causes of death. *J.Rheum.*, 1995, 22, 7, 1259-64.
3. Pistiner M., Wallace D.J., Nessim S. et al. Lupus ery-

- thematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. Sem. Arthritis. Rheum.*, 1991, 21, 55-64.
4. Urowitz M.B., Gladman D.D. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2000, 39, 238-44.
 5. Иванова М.М. Патогенетическая терапия, реабилитация и прогноз больных системной красной волчанкой с преимущественным поражением почек. Дисс.... докт. мед. наук, Москва, 1985.
 6. Urowitz M.B., Bookman A., Koehler B. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am.J.Med.*, 1976, 60, 221-5.
 7. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patients characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 2, 274-83.
 8. Лучихина Е.Л. Структура летальных исходов при системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. *Рос. ревматол.*, 1998, 3, 2-8.
 9. Gladman D. Indicators of disease activity, prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheum.*, 1994, 6, 487-92.
 10. Lukac J., Rovensky J., Ziman D. et al. The course and outcome of SLE patients followed up for > 15 years. *Lupus*, 1995, 4 (s2), 34.
 11. Mosca M., Pascuariello A., Tavoni A. et al. Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1997, 6, 371-8.
 12. Иванова М.М. Прогноз заболевания и особенности лечения больных системной красной волчанкой в различных возрастных группах. *Тер. архив*, 1985, 6, 125-8.
 13. Huong D.L.T., Wechsler B., Piette J.C. et al. Lupus nephritis. *Lupus*, 1995, 4, suppl.2, 143.
 14. Austin H.A., Boumpas D.T. Treatment of lupus nephritis. *Semin. Nephrol.*, 1996, 16, 527-35.
 15. Janssen B.A., Jones M.K. Morbidity and mortality in neuropsychiatric lupus. *Lupus*, 1995, 4, suppl.2, 74.
 16. Rosner S., Ginsler E.M., Diamond H.S. et al. A multi-center study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1982, 25, 612-7.
 17. Rubin L.A., Urowitz M.B., Gladman D.D. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q.J.Med.*, 1985, 55 (216), 87-98.
 18. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 1337-44.
 19. Reveille J.D., Bartolucci A., Alarcon G.S. Prognosis in systemic lupus erythematosus: negative impact of increasing age of onset, black race and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.*, 1990, 33, 37-48.
 20. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. Improved survival in cohort of SLE patients compared to the general population over a 25-year period of observation. *Lupus*, 1995, 4 (2), 15.
 21. Massardo I., Martinez M.E., Jacobelli S. et al. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Sem.ArthritisRheum.*, 1994, 24, 1-11.
 22. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. 2. Predictor variables for mortality. *J.Rheum.*, 1995, 22, 1265-70.
 23. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 2, 274-83.
 24. Nived O., Sturfelt G. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheum. In Europe*, 1996, 25, 1, 17-9.
 25. Staples P.J., Gerding D.N., Decker J.L. et al. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1974, 17, 1-10.
 26. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum.Dis.Clin. North Am.*, 1998, 24 (2), 423-56.
 27. Drenkard C., Villa A.R., Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M.E. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J.Rheum.*, 1994, 21, 1067-72.
 28. Arvanis C., Toutougas P., Yalozides F. Fatal myocardial infarction in lupus erythematosus. Report of a case of a young female patient. *Vasc. Dis.*, 1964, 1, 258-60.
 29. Spiera H., Rothenberg R.R. Myocardial infarction in four young patient with SLE. *J.Rheum.*, 1983, 10, 464-6.
 30. Kaufman L.D., Gomez-Reino J.J., Heinicke M.H., Gorevic P.D. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature. *Sem. Arthritis Rheum.*, 1989, 18, 189-97.
 31. Wallace D.J., Rodell T., Weiner J. et al. Systemic lupus erythematosus survival patterns: experience with 609 patients. *JAMA*, 1981, 245, 934-8.
 32. Hashimoto H., Tsuda H., Hirano T. et al. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J.Rheum.*, 1987, 14, 497-501.
 33. Pande I., Malaviya A.N., Sekharan N.G. et al. SLE in Indian men: analysis of the clinical and laboratory features with a review of the literature. *Lupus*, 1994, 3, 181-6.
 34. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. *J.Rheum.*, 1995, 22, 1259-64.
 35. Urowitz M.B., Bookman A., Koehler B. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am.J.Med.*, 1976, 60, 221-5.
 36. Gladman D.D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Cur. Opin. Rheum.*, 1996, 8 (5), 430-7.
 37. Seleznick M.J., Fries J.F. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Sem. Arthritis Rheum.*, 1991, 21, 73-80.
 38. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. *Scand. J.Rheum.*, 1985, 14, 43-6.

39. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 1492-9.
40. Gulko P.S., Reveille J.D., Koopman W.J. et al. Survival, impact of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J. Rheum.*, 1994, 21, 224-8.
41. Donadio J.V.Jr, Hart G.M., Bergstahl E.J., Holley K.E. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus*, 1995, 4, 109-15.
42. Bujan S., Ordi-Ros J., Paredes J. et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 859-65.
43. Moss K.E., Ioannou Y., Sultan S.M. et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 409-13.
44. Manger K., Manger B., Repp R. et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 1065-70.
45. Fernandez M., Alarcon G.S., Apte M. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort. XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56 (2), 614-21.
46. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.-V., Ugalde J., Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, 77-82.
47. Alarcon-Segovia D., Perez-Ruiz A., Villa A. Long-term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Autoimm.*, 2000, 15, 157-61.
48. Estes D., Christian C. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)*, 1971, 5, 85-95.
49. Jacobsen S., Petersen J., Ullman S. et al. Mortality and causes of death in 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheum.*, 1999, 28, 75-80.
50. Folomeev M., Alekberova Z. Survival pattern of 120 males with systemic lupus erythematosus. *J. Rheum.*, 1990, 17, 6, 856-7.
51. Ward M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 2, 274-83.
52. Ward M.M. Education level and mortality in systemic lupus erythematosus: evidence of underascertainment of death due to SLE in ethnic minorities with low education levels. *Arthritis Rheum.*, 2005, 51, 616-24.
53. Karlson E.W., Daltroy L.H., Lew R.A. et al. The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40 (1), 47-56.
54. Holden G. The relationship of self-efficacy appraisals to subsequent health related outcomes: a meta-analysis. *Soc. Work Health Care*, 1991, 16, 53-93.
55. Ghaussy N.O., Wilmer L., Sibbitt J.R. et al. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J. Rheum.*, 2003, 30, 1215-21.
56. Formica M.K., Palmer J.R., Rosenberg L., McAlindon T.E. Smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J. Rheum.*, 2003, 30, 1222-6.
57. Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with disease duration of over 10 years, first evaluation. *J. Rheum.*, 1999, 38, 953-8.
58. Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*, 2001, 10, 51-8.

Поступила 20.08.09