

УДК: 616.5-002.525.2-08

## ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

*И.А. Тарасова, М.М. Иванова*  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Системная красная волчанка (СКВ) является классическим примером аутоиммунного заболевания. Прогрессирующее поражение жизненно важных органов и систем значительно ограничивает жизнедеятельность пациентов как социальную, так и профессиональную, а также существенно снижает продолжительность жизни.

Начиная с 1955 г показатели выживаемости при СКВ постоянно улучшаются. В настоящее время у большинства больных отмечается значительное увеличение продолжительности жизни, а у части пациентов достигается длительная ремиссия и даже практическое выздоровление [4,24,31,52,57,58].

Большое значение имеет возможность прогнозировать течение и исход СКВ на разных этапах болезни, что позволяет корректировать тактику ведения больного. Помимо традиционного деления исходов СКВ на благоприятные и неблагоприятные, мы считаем возможным выделение 3-х вариантов исхода, которые будут рассмотрены ниже.

### Исходы СКВ

#### I. Летальный исход

Несмотря на улучшенную выживаемость больных СКВ, летальность при данной патологии все еще остается достаточно высокой. Основными причинами смерти являются активность процесса с развитием люпус-нефрита, поражением ЦНС, легких и сердца, тромбозы магистральных сосудов, хроническая почечная недостаточность как исход волчаночного нефрита и инфекционные осложнения. Летальный исход на ранних стадиях болезни, как правило, связан с активной формой СКВ, нефритом, в то время как причиной смерти в более позднем периоде (после 5 лет от начала болезни) в основном являются дегенеративные поражения сосудов, атеросклеротическая сердечно-сосудистая и церебрально-сосудистая патология, хроническая почечная недостаточность. Инфекционные осложнения влияют на исход на всех этапах болезни [7,58].

#### II. Ремиссия

Сущность и характеристика состояния ремиссии у больных СКВ до настоящего времени практически не исследовались, отсутствует единое определение понятия "ремиссия". Нередко ремиссия определяется как отсутствие клинической активности у больных, не получающих какого-либо лечения [57]. Однако отмена поддерживающей дозы глюкокортикоидов (ГК) не всегда представляется возможной, так как даже низкие дозы, соответствующие физиологическому уровню и не вызывающие существенного подавления функции надпочечников, могут приводить к развитию "синдрома кортикостероидной недостаточности" [29]. Поэтому понятие ремиссии, в принципе, может трактоваться более широко и подразумевать период времени, когда отсутствуют симптомы заболевания, а дозы применяемых лекарственных препаратов, прежде всего ГК, постепенно снижаются [20,27,41].

Необходимо отметить, что в течении СКВ могут присутствовать достаточно длительные периоды ремиссии. Некоторые пациенты могут в течение 10-30 лет не иметь обострений [20,27,57], частота ремиссии колеблется, по данным разных авторов, от 10 до 85% [27,57]. Хотя имеются

сообщения о достижении ремиссии у пациентов с давностью болезни менее одного года, вероятность ее развития повышается с увеличением продолжительности заболевания. Так, ремиссия имеет место у 50% больных с давностью болезни 20 лет, а при длительности болезни 30 лет этот показатель достигает 70% [20,27]. У некоторых пациентов возможна спонтанная ремиссия. Подобные случаи относятся, как правило, к достаточно легким вариантам СКВ, проявляющимся, в основном, артритом, лихорадкой, плевроперикардитом и/или анемией.

Наступление ремиссии у больных СКВ, естественно, способствует увеличению продолжительности жизни. С другой стороны, увеличение периода от начала заболевания до постановки диагноза снижает возможность ремиссии. Длительный период времени до наступления ремиссии, а также наличие в анамнезе поражения ЦНС относятся к факторам, способствующим очередному рецидиву заболевания [36].

#### III. Выздоровление больных СКВ

Большинство авторов считают, что излечение от СКВ практически невозможно, так как редко удается отменить медикаментозное лечение. Так, по мнению С. Drencard et al. нельзя считать полностью излечившимися даже пациентов, находящихся в ремиссии более 10 лет. Подобные опасения связаны с наблюдавшимися обострениями заболевания даже после 14-летней ремиссии. Кроме того, авторы ссылаются на результаты исследований периферических мононуклеарных клеток крови, которые у больных с клиническими признаками ремиссии имели отклонения в функциональных свойствах и выработке цитокинов. Тем не менее, в литературе имеются указания на выздоровление больных СКВ. По наблюдениям тех же авторов, бессимптомная медикаментозно-независимая ремиссия отмечалась у двух пациентов в течение 21 года [27]. D. Alarcon-Segovia также отмечает развитие длительной, в течение 26 лет, медикаментозно-независимой ремиссии [20]. По наблюдению Института ревматологии РАМН (1998 г) выздоровление определялось в случае отсутствия клинико-лабораторных признаков активности СКВ у пациентов, не получавших ГК более 10 лет. Из 620 больных с поражением жизненно важных органов у 46 человек, не получающих ГК в течение 10-23 лет, клинико-лабораторные признаки СКВ отсутствовали [4].

Таким образом, благодаря достижениям в области лечения больных СКВ, отмечается значительное улучшение прогноза и увеличение числа благоприятных исходов при этом тяжелом заболевании.

Особому обсуждению подлежит группа больных с сохраняющейся активностью СКВ. Причина сохранения активности остается не всегда ясной. Это может быть особое, злокачественное, течение болезни, либо отсутствие адекватной терапии, что приводит к частым обострениям СКВ. По данным A.J. Swaak et al. [57], 72% больных с продолжительностью заболевания более 10 лет, несмотря на лечение, имеют признаки активности болезни, которая проявляется, в основном, поражением кожи, почек и костно-мышечной системы. У пациентов, не имевших обострений после постановки диагноза, 10-летняя выживаемость составляет 100%, тогда как при наличии 1, 2 или 3 обострений за период наблюдения выживаемость снижается до 91%, 69% и 33% соответственно [56].

При изучении факторов, влияющих на возможность

Таблица

## Индекс повреждения (SLICC/ACR Damage Index)

Система органов	Характер поражения	Счет
Орган зрения	✓ любая катаракта	1
	✓ изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	✓ познавательные нарушения или большой психоз	1
	✓ судорожные припадки, требующие лечения, более 6 месяцев	1
	✓ нарушение мозгового кровообращения или церебральная резекция, не связанная со злокачественным новообразованием (2)	1-2
	✓ поперечный миелит	1
	✓ нейропатия периферическая или ЧМН (двигательная или чувствительная)	1
Почки	✓ клубочковая фильтрация менее 50%	1
	✓ протеинурия более 3,4 гр/сут.	1
	✓ ХПН 3 ст. (пересадка почек)	3
Легкие	✓ легочная гипертензия	1
	✓ легочный фиброз	1
	✓ сморщенное легкое	1
	✓ фиброз плевры	1
	✓ инфаркт легкого или резекция, не связанная со злокачественным новообразованием	1
Сердечно-сосудистая система	✓ стенокардия или аортокоронарное шунтирование	1
	✓ инфаркт миокарда (2)	1-2
	✓ кардиомиопатия	1
	✓ поражение клапана	1
	✓ перикардит или перикардэктомия	1
Периферические сосуды	✓ перемежающаяся хромота	1
	✓ атрофия мягких тканей ногтевых фаланг	1
	✓ значительное повреждение ткани (2) - дефект или ампутация пальца или конечности	1-2
	✓ венозный тромбоз	1
Гастроинтестинальная система	✓ инфаркт/резекция кишечника ниже 12 п.к., печени, селезенки, желчного пузыря (2)	1-2
	✓ мезентериальная недостаточность	1
	✓ хронический перитонит	1
	✓ стеноз или оперативное вмешательство на верхних отделах ЖКТ (когда-либо)	1
	✓ недостаточность функции поджелудочной железы (требующая ферментативной коррекции) или ложная киста	1
Костно-мышечная система	✓ мышечная атрофия или слабость	1
	✓ деформирующий или эрозивный артрит	1
	✓ остеопороз, осложненный переломом или позвоночным коллапсом	1
	✓ аваскулярный некроз (2)	1-2
	✓ остеомиелит	1
	✓ разрыв сухожилий	1
Кожа	✓ рубцовая хроническая алопеция	1
	✓ обширное рубцевание/панникулит с локализацией не на волосистой части головы	1
	✓ кожные изъязвления, не обусловленные тромбозом (более 6 месяцев)	1
Половая система	✓ ранняя овариальная недостаточность (менопауза у женщин моложе 40 лет)	1
Эндокринная система	✓ диабет, требующий какой-либо терапии	1
Малигнизация	✓ малигнизация (2)	1-2

развития обострения, установлено значение ряда демографических показателей, таких как пол и возраст пациентов. Так, обострения СКВ чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, а у женщин, находящихся в менопаузе, чаще, чем у женщин в постменопаузе. Эти данные подтверждают теорию о важной роли женских половых гормонов не только в инициации СКВ, но и в поддержании активности заболевания [3,48]. С.С. Мос et al. также подчеркивают протективную роль гипоэстрогемии в предотвращении развития обострения СКВ [42]. Большую вероятность возникновения обострения имеют пациенты с протеинурией, мочевым синдромом, инсультом, психозом или гемолитической анемией на момент постановки диагноза [24]. Данные о роли иммунологических показателей в качестве предиктора обострения противоречивы. Результаты одних исследований отмечают прогностическую значимость С3-, С4-компонентов комплемента, антител к двуспиральной ДНК, в то время как другие не обнаружили "предсказывающей" способности этих показателей [24,48].

Таким образом, требуется регулярное наблюдение больных СКВ с сохраняющейся активностью, а также более детальный анализ течения болезни и факторов, влияющих на исход.

### Индекс повреждения

Для оценки прогноза важными являются не только уровень выживаемости, но и такие параметры, как наличие кумулятивного повреждения органов и систем, активность СКВ, а также оценка качества жизни пациента. Международная Организация Сотрудничества Клиник Системной Волчанки (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC) при содействии Американской Коллегии Ревматологов (ACR) разработала систему оценки поражения организма у больных СКВ - Индекс повреждения (SLICC/ACR Damage Index) [32]. В зарубежной литературе имеется немало работ, посвященных изучению кумулятивного органного повреждения и Индексу повреждения (ИП). В отечественной литературе данный вопрос не отражен, таким образом, подобный анализ литературных источников проводится нами впервые.

Кумулятивное повреждение представляет собой поражение органов и систем органического или функционального характера, накопленное за период болезни. ИП включает различные повреждения органов, как обратимые, так и необратимые. Использование ИП позволяет оценить степень поражения организма, наступившего вследствие самого заболевания, а также из-за побочных действий применяемого лечения [28,32,33,35,64].

ИП описывает состояние 12 систем органов: органа зрения, почек, легких, нервной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, костно-мышечной, периферических сосудов, кожи, половой и эндокринной систем, а также возможность развития малигнизации. Каждый параметр оценивается в 1 балл. В отдельных случаях, при повторных эпизодах повреждений с интервалом по крайней мере в 6 мес., дополнительно добавляется еще 1 балл. К таким повреждениям относятся нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, аваскулярный некроз кости, выраженное повреждение тканей, инфаркт и/или резекция кишечника, печени, желчного пузыря или селезенки, а также малигнизация. Наличие хронической почечной недостаточности 3 степени оценивается в 3 балла. Максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счет ИП - 47 баллов. Счет в баллах зависит от объема повреждения (см. табл.).

Факторами риска развития повреждения являются возраст на момент постановки диагноза старше 40 лет и длительность заболевания более 10 лет [64]. Также имеет значение этническая принадлежность (повреждение чаще развивается у жителей Афро-Карибского региона и представителей белой расы). ИП имеет наивысшие значения при длительно сохраняющейся активности СКВ и является

важным показателем исхода заболевания [54,63].

По данным литературы у 28% больных СКВ имеет место "раннее повреждение", развившееся в течение первых 1,5 лет от начала заболевания [50]; при давности болезни 5 лет повреждение имеет место у 50% пациентов [63]. Выявлена связь "раннего повреждения" с более высоким уровнем смертности больных СКВ [50]. Наиболее часто поражаются почки, костно-мышечная, нервная, половая системы, орган зрения и периферические сосуды [35,63,64]. Существует мнение о связи кумулятивного повреждения с проводимой медикаментозной терапией. Развитие таких осложнений, как остеонекроз, артериальная гипертензия, атеросклероз под влиянием ГК является важной причиной нетрудоспособности и смертности при СКВ. Проведенные исследования продемонстрировали зависимость возникновения остеопоротических переломов, поражения коронарных артерий и катаракты от кумулятивной дозы преднизолона. Кроме того, было выявлено широкое распространение ожирения, синдрома Иценко-Кушинга и диабета, часто являющихся следствием терапии [57,64].

Поражение почек развивается у 38-92% больных СКВ, относится к числу наиболее тяжелых проявлений заболевания и оказывает значительное влияние на исход болезни [6,10,17,60]. Клинический спектр волчаночного поражения почек варьирует от субклинической протеинурии до тяжелых форм нефрита, таких как быстропрогрессирующий нефрит и нефрит с нефротическим синдромом, что и определяет дальнейший прогноз заболевания. Традиционными критериями исхода волчаночного нефрита считаются повышение сывороточного креатинина в 2 раза, развитие терминальной стадии почечной недостаточности и летальный исход. Однако в последнее время обсуждаются комбинированные параметры исхода, такие как связанное со здоровьем качество жизни, ремиссия и рецидив болезни, общая активность СКВ и кумулятивный ИП [23]. В частности, ИП как параметр исхода СКВ учитывает такие показатели как протеинурия более 3,4 гр/сут, снижение клубочковой фильтрации менее 50%, а также наличие терминальной стадии почечного заболевания, требующего проведения гемодиализа или трансплантации почек. Выявлено, что средний счет ИП в течение первого года после постановки диагноза является важным показателем в прогнозировании тяжелого поражения почек в последующие 10 лет болезни [35,54].

Значительное влияние на ИП оказывает поражение ЦНС, которое отмечается по данным разных авторов у 60-93% больных СКВ [13,38]. Вовлечение в патологический процесс различных структур головного и спинного мозга обуславливает широкий спектр нарушений, от невротических реакций до тяжелых психических отклонений, развития поперечного миелита, нарушения мозгового кровообращения. По данным литературы наиболее частыми симптомами являются головная боль, психические нарушения (40-64%), судорожный синдром (7-50%). Отмечается довольно высокий процент полинейропатии (12%), поражения черепно-мозговых нервов (10-15%) - глазодвигательных, тройничного, лицевого [8,15,30,51]. К числу редких проявлений, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом, относят поперечный миелит и поражение зрительного нерва [1,14,37].

Одним из параметров ИП, связанных с патологией нервной системы, являются познавательные нарушения. Данная дисфункция на начальной стадии заболевания может быть связана с активной СКВ, а на более поздних стадиях является проявлением нейродегенеративного поражения ЦНС [58]. Существует мнение, что на память больного может оказывать влияние постоянная терапия преднизолоном, а по данным А. Zonana-Nacach et al. возникновение познавательной дисфункции ассоциируется с проведением пульс-терапии метилпреднизолоном [58,63].

Поражение сердца при СКВ является одним из тяжелых висцеритов, существенно влияющим на прогноз. Частота вовлечения сердца в патологический процесс составляет от 52 до 90%. Спектр кардиальной патологии при СКВ разно-

образен и включает поражение перикарда, миокарда, эндокарда, коронарных артерий, а также различные нарушения ритма и проводимости [16,49]. Важную роль в определении прогноза заболевания играют гемодинамически значимые дисфункции клапанного аппарата сердца, развивающиеся у 1-2 % больных СКВ [2], перикардит и кардиомиопатии.

В последние годы большое внимание уделяется изучению атеросклеротического поражения сосудов у больных СКВ. Это связано с ускоренным развитием атеросклероза в данной группе пациентов, нередко определяющим прогноз заболевания [52,53]. Клинический атеросклероз, проявляющийся стенокардией, инфарктом миокарда, поражением сосудов головного мозга и периферических сосудов, отмечается в 8,3-15,8% случаев [21,58,63]. Частота инфаркта миокарда среди женщин, больных СКВ, в 5 раз выше популяционного показателя. Кроме того, необходимо отметить более молодой возраст пациенток, перенесших эту сосудистую катастрофу - 35-49 лет, в то время как средний возраст больных инфарктом в популяции составляет 65-74 года [58]. Помимо клинического атеросклероза, у 33-40% пациентов имеются субклинические атеросклеротические изменения, переходящие через несколько лет в клиническую форму [58]. Если учесть, что атеросклеротическое поражение сосудов является основной причиной снижения выживаемости в поздней стадии СКВ [7], становится ясной необходимость раннего выявления и профилактики этой патологии.

Поражение дыхательной системы нередко определяет прогноз больных СКВ. Среди легочных синдромов значительное место принадлежит васкулиту. Исходом последних может быть пневмофиброз и склерозирование мелких легочных сосудов, которые ведут к постепенному повышению давления в малом круге кровообращения. В 50-80% случаев при СКВ наблюдается сухой или экссудативный плеврит. В случае неадекватной терапии отмечается образование массивных спаек и облитерации плевральных полостей, приводящее к выраженному снижению жизненной емкости легких [3]. Развитие легочной гипертензии (ЛГ) является весьма неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 30% больных СКВ. Необходимо отметить, что у 2/3 пациентов с ЛГ она является вторичной, и лишь в 1/3 случаев может быть отнесена к первичной ЛГ. Причиной вторичной ЛГ могут быть тяжелый интерстициальный пневмонит в активной стадии СКВ, а также множественные эмболии легочных сосудов. До настоящего времени остается нерешенной проблема лечения ЛГ, так как терапия ГК при данном синдроме малоэффективна [18,44]. Редким осложнением СКВ, влияющим на прогноз, является "синдром сморщенного легкого", характеризующийся необъяснимой одышкой и рестриктивными нарушениями дыхательной функции. Имеются сообщения об эффективности ГК, уменьшающих симптомы заболевания и улучшающих дыхательную функцию [61]. Известно, что легочно-плевральный синдром является особенностью СКВ с поздним началом (т.е. после 50 лет), что в свою очередь усугубляет исход заболевания у больных старших возрастных групп [5,8,16].

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая любые его отделы, наблюдается у половины больных СКВ и может влиять на ИП при развитии язвенного поражения желудка и кишечника, рецидивирующего абдоминального серозита, мезентериальной недостаточности, патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Описана ишемия стенки желудка и кишечника с ее перфорацией, что в целом вызывает существенное повреждение ЖКТ. Острый панкреатит отмечается у 8% больных на фоне высокой активности болезни и является неблагоприятным прогностическим признаком [3].

Осложняющими прогноз СКВ являются кожные васкулиты, которые представлены дигитальными капилляритами, ишемическими некрозами кончиков пальцев кистей, а также сетчатым ливедо (ливедо-ангиит) [3]. Поражение со-

судистого русла, негативно влияющее на ИП, проявляется в виде перемежающейся хромоты и венозного тромбоза. Волчаночный панникулит, хотя и является редким признаком заболевания, также находит отражение при оценке ИП [49].

Весьма распространенным осложнением СКВ являются аваскулярные некрозы (АВН) костей, также существенно влияющие на ИП. В связи с тем, что данное осложнение достаточно распространено и приводит к инвалидизации совсем молодых пациентов, меры по его профилактике и раннему выявлению являются первоочередными. Согласно статистическим данным, АВН костей наблюдается у 2-52% больных СКВ [3, 12,45,57,58,62]. Данному осложнению наиболее подвержены тазобедренные суставы, однако поражен может быть и любой другой сустав [62]. В 2/3 случаев АВН имеют множественную локализацию [58]. На данный момент не выявлено конкретных связей этого осложнения с каким-либо специфическим проявлением СКВ, степенью активности заболевания или уровнем антикардиолипидных антител [58]. Результаты многих исследований свидетельствуют о значительной роли ГК в развитии АВН [39,40,45,46, 49]. Однако характер этой зависимости оценивается по-разному. Так, одним авторам удалось выявить связь АВН с суммарной дозой ГК, другим - с суточной, третьим - со средней максимальной дозой [47,49,62,63]. Нет единого мнения по поводу влияния пульс-терапии метилпреднизолоном на возникновение этого осложнения. Ряд авторов сообщают, что данный вид интенсивной терапии предшествовал развитию АВН [39,47]. Однако в других исследованиях не удалось установить взаимосвязи между пульс-терапией ГК и развитием АВН [40,43,49,63].

Другим часто встречающимся (10-14%) видом поражения опорно-двигательного аппарата при СКВ, оказывающим влияние на ИП, является деформирующая артропатия [9,57]. Причем, по данным разных авторов, у 1-23% пациентов имеет место эрозивный процесс, главным образом в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах [3,49]. Помимо суставов, нередко поражаются около-суставные ткани: у половины больных с люпус-артритом отмечаются тендиниты, теносиновиты, нередко приводящие к сгибательным контрактурам суставов. Наряду с фиброзированием некоторых сухожилий, уменьшается их прочность, приводя к разрыву, что снижает качество жизни больных СКВ [3].

Влияние остеопороза на ИП изучено недостаточно. Известно, что к факторам риска остеопороза относят прием ГК. Однако данные о влиянии ГК на минеральную плотность кости (МПК) неоднозначны. Обнаружено, что снижение МПК связано с активностью болезни, и отсутствует влияние кортикостероидной терапии [52]. В то же время сообщают о значительном независимом эффекте ГК на МПК [52]. Имеются данные о том, что ГК оказывают дозозависимый эффект на костную ткань, действие их начинается рано и наиболее выражено в первые три месяца терапии [52]. Кроме того, снижение МПК ассоциируется с высокой кумулятивной дозой ГК при пероральном приеме и проведением пульс-терапии [22,63]. Остеопороз у пациентов с СКВ часто имеет клинические проявления. По данным М.В. Urowitz и D.D. Gladman переломы костей отмечаются у 12,3% пациенток, а риск развития перелома у больных СКВ в 5 раз выше, чем у здоровых женщин [58]. Однако, несмотря на это, только около 14% пациентов с СКВ, леченных ГК, получают профилактическое лечение антиостеопоротическими препаратами [52].

К факторам риска развития остеопороза при СКВ можно отнести возраст дебюта заболевания. Наиболее уязвимым является пубертатный период. Эта особенность, возможно, связана с гормональными изменениями, характерными для данной возрастной группы, а также с активным ростом, влияющими на состояние костной ткани [19]. В связи с увеличением продолжительности жизни больных СКВ многие пациентки достигают менопаузы и постмено-

паузального периода, которые являются дополнительными факторами риска развития остеопороза. Более того, у больных СКВ часто имеет место ранняя менопауза, как следствие самого заболевания или проводимой терапии. Кроме указанных факторов, развитию остеопороза способствуют ограничение подвижности и инсоляции, снижение почечной активации витамина Д<sub>3</sub>, а также влияние провоспалительных цитокинов, вызывающих резорбцию кости [52,58]. Таким образом, важным моментом в процессе ведения больных СКВ являются профилактика, ранняя диагностика и лечение остеопороза, а также уточнение вклада остеопороза в ИП.

Поражение органа зрения значительно снижает качество жизни больных СКВ. Редким, но опасным поражением является ретинальный васкулит с возникновением инфарктов сетчатки. При этом слепота может развиваться в течение нескольких дней [34]. Отмечается достаточно высокая частота (до 10%) катаракты. Причем при оценке ИП учитывается наличие катаракты, как первичной, так и вторичной по отношению к терапии ГКС [63]. К другим офтальмологическим проявлениям, негативно влияющим на ИП, относится атрофия зрительного нерва.

Поражение половой системы, а именно – раннее на-

ступление менопаузы (у женщин моложе 40 лет) отмечается у 11% пациенток с СКВ. Преждевременная менопауза может быть результатом как самого заболевания, так и проводимой терапии. Имеются данные о связи ранней менопаузы с внутривенным введением циклофосфида [64].

Развитие неопластического процесса также влияет на прогноз больных СКВ. Необходимо отметить большую частоту, по сравнению с популяцией, лимфопролиферативных заболеваний в данной группе [25,55]. В то же время, несмотря на широкое использование при СКВ цитостатических иммунодепрессантов, их влияния на развитие злокачественных новообразований не выявлено [55].

Обобщая вышеизложенные данные, важно отметить, что на сегодняшний день имеется достаточно информации, отражающей улучшение выживаемости и прогноза при СКВ. До настоящего времени исходы СКВ рассматривались только как "благоприятный" или "неблагоприятный", отсутствует четкое определение такого понятия как "ремиссия", остается нерешенным вопрос о возможности выздоровления больных с данной патологией. В связи с этим требуются дальнейшие исследования для более детальной оценки исходов СКВ, включая изучение особенностей течения болезни в зависимости от ИП.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алекберова З.С., Фоломеева О.М. Острый поперечный миелит у больных системной красной волчанкой. Тер.архив,1991, 4, 110-113
2. Дядык А.И. Тарадин Г.Г., Багрий А.Э. с соавт. Поражение клапанного аппарата сердца при системной красной волчанке. Клинич. ревматол., 1996, 1, 2-7
3. Иванова М.М. Системная красная волчанка. Клиника, диагностика и лечение. Клинич. ревматол.,1995, 1, 2-19
4. Иванова М.М. Эволюция методов лечения системной красной волчанки. В кн. Избранные лекции по клинической ревматологии. под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В., М. "Медицина",2001
5. Карабаева А.С. Особенности системной красной волчанки с поздним началом. Дисс. к.м.н., М.,2001
6. Костюрина Г.Н., Рак Л.И., Мануйлова А.М. Особенности течения системной красной волчанки в период полового созревания. Детс. ревматол.,1997, 3, 16-21
7. Лучихина Е.Л. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. Дисс.к.м.н., М., 1998
8. Малдыкова Х. Субтипы волчанки - связь клинических и иммунологических признаков. Тер. архив, 1992, 11, 88-92
9. Насонова В.А. Системная красная волчанка (критерии диагностики и клинические варианты течения). Автореф. докт.мед.наук, М.,1967
10. Насонова В.А., Фоломеева О.М. Системная красная волчанка у подростков. Клинич. мед.,1986, 1, 30-38
11. Насонов Е.Л., Иванова М.М., Алекберова З.С. с соавт. Современные подходы к оценке активности системной красной волчанки. Клинич. ревматол., 1995, 1, 41-48
12. Олюнин Ю.А., Имад Аль-Хеннави Асептические некрозы костей у больных системной красной волчанкой. Клинич. ревматол., 1995, 1, 62-66
13. Пизова Н.В. Цереброваскулярные проявления при системной красной волчанке, системной склеродермии и системных васкулитах. Дисс. к.м.н., Ярославль, 1998
14. Прокаева Т.Б., Алекберова З.С. Неврит зрительного нерва при системной красной волчанке (собственное наблюдение и обзор литературы). Ревматол., 1985, 4, 40-44
15. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г, Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани: Рук. для врачей. М., «Медицина»,1994, 231-300
16. Тарасов А.Н., Чиркина С.С., Шишкин В.И. с соавт. Динамика трудоспособности больных с различными вариантами течения системной красной волчанки, определяемая ВТЭК. Тер. архив, 1985, 8, 85-88
17. Тареева И.Е., Филимонова Р.Г., Янушкевич Т.Н., Курянинова Л.А. Течение и прогноз волчаночного нефрита. Тер.архив, 1980, 1, 68-72
18. Фоломеева О.М., Алекберова З.С., Котельникова Г.П. с соавт. О поражении легочных сосудов у больных системной красной волчанкой. Ревматол., 1984, 1, 27-31
19. Шевченко Н.С., Костюрина Г.Н. Частота и характер остеопении у подростков с системной красной волчанкой по данным денситометрии. Детск. ревматол.,1997, 3, 10-16
20. Alarcon-Segovia D. Treatment needed to achieve remission of SLE. Lupus, 1999, 8, 566
21. Aranow C., Ginzler E.M. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Lupus, 2000,9, 166-169
22. Becker A., Fischer R., Scherbaum W.A., Scheider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. Lupus,2001, 10, 809-814
23. Boumpas D.T., Balow J.E. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a clinical overview. Lupus, 1998, 7(9), 622-629.
24. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 1989, 48, 443-445
25. Cibere J., Sibley J., Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. Lupus,2001, 10, 394-400
26. Corzillius M., Fortin P., Stucki G. Responsiveness and sensitivity to change of SLE disease activity measures. Lupus,1999, 8(8), 655-659
27. Drencard C., Villa A.R., Garsia-Padilla C. et al. Remission of systemic lupus erythematosus. Medicine, 1996, 75 (2), 88-98
28. Fortin P.R., Abrahamowicz M., Neville C. et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. Lupus, 1998, 7, 101-107
29. Gellner R., Stange M., Schieman U. et al. CRH test to discontinuation of long-term low-dose glucocorticoid therapy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 1999, 107(8), 561-567 (abstract)
30. Ginzler E.M., Diamond H.S., Weiner M. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. Arthr. Rheum., 1982, 25(6), 601-611

31. Gladman D.D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Cur. Opin. Rheum.*, 1996, 8(5), 430-437.
32. Gladman D.D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39(3), 363-369.
33. Gladman D.D., Goldsmith C.H., Urowitz M.B. et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(2), 373-376.
34. Hahn V.H. Системная красная волчанка. В кн. Внутренние болезни, под ред. Харрисон Т. Р., 1996.
35. Hanly J.G. Disease activity, cumulative damage and quality of life in SLE: results of a cross-sectional study. *Lupus*, 1997, 6, 243-247
36. Ioannidis J.P., Boki K.A., Katsorida M.E. et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.*, 2000, 57(1), 258-264 (abstract)
37. Kovack R., Lafferty T.L., Brent L.H. et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 120-124
38. Kovack R., Lafferty T.L., Brent L.H. et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 120-124
39. Massardo L. High-dose intravenous methylprednisolone therapy associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1992, 1, 401-405.
40. Migliarese S. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. *Lupus*, 1994, 3, 37-41.
41. Mittal G., Balakrishna C., Magnat G., Joshi V.R. Sustained remission in a case of SLE following megadose cyclophosphamide. *Lupus*, 1999, 8, 77-80
42. Mok C.C., Lau C.S., Ho C.T., Wong R.W. Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scand. J. Rheumatol.*, 1999, 28(6), 357-362
43. Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W.S. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, 895-900
44. Mok M.Y., Tse H.F., Lau C.S. Pulmonary hypertension secondary to systemic lupus erythematosus: prolonged survival following treatment with intermittent low dose iloprost. *Lupus*, 1999, 8(4), 328-331
45. Mont M.A., Glueck C.J., Packeco J.H., Wang P. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 654-662.
46. Mont M.A., Baumgarten K.M., Rifai A. et al. A traumatic osteonecrosis of the knee. *J. Bone Joint Am.*, 2000, 82(9), 1279-1290 (abstract)
47. Nagasawa K., Ishii Y., Mayumi T. et al. Avascular necrosis of bone in SLE - possible role of haemostatic abnormalities. *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48 (8), 672-676
48. Petri M., Buyon J., Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus*, 1999, 8, 685-691
49. Petri M. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995, 7, 395-401
50. Rahman P., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001, 10, 93-96
51. Segui J., Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M. et al. Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus*, 2000, 9, 584-588
52. Situnayake R.D., Rahman A., Bowman S. et al. Systemic lupus erythematosus into the next millenium: looking into the crystal ball. *Lupus*, 1998, 7, 716-722
53. Stahl-Hallengren C., Jonsen A., Nived O., Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(3), 685-691
54. Stoll T., Stucki G., Gordon C., Isenberg D.A. Editorial a Damage Index for lupus patients - Where are we now? *Lupus*, 1997, 6, 219-222
55. Sultan S.M., Ioannou Y., Isenberg D.A. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatol.*, 2000, 39, 1147-1152
56. Swaak A.J., Nossent J.C., Bronsveld W. et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48, 447-454
57. Swaak A.J., Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatol.*, 1999, 38, 953-958
58. Urowitz M.B., Gladman D.D. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.*, 2000, 39, 238-244
59. Vitali C., Bencivelli W., Isenberg D.A. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European workshop for Rheumatology research. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1992, 10, 541-547
60. Wallace D.J., Podell T.E., Weiner J.M. et al. Lupus nephritis. *Am. J. Medicine*, 1982, 72, 209-220
61. Warrington K.J., Moder K.G., Brutinel W.M. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin. Proc.*, 2000, 75(5), 467-472 (abstract)
62. Zizic T.M., Marcoux C., Hungerford D.S. et al. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Medicine*, 1985, 79, 596-604
63. Zonana-Nacach A., Barr S.G., Petri M., Magder L.S. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43(8), 1801-1808
64. Zonana-Nacach A., Comargo-Coronel A., Yanez P. et al. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease duration. *Lupus*, 1998, 7, 119-123