

Выживаемость и структура летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с системной красной волчанкой

Лазарева Н.В.¹, Бугрова О.В.¹, Артемова Н.Э.¹, Нагорнова К.А.²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В настоящее время прогноз при системной красной волчанке (СКВ) существенно улучшился, однако относительный риск смерти у таких больных по-прежнему выше, чем в популяции в целом. Лидирующие позиции среди причин летальности при СКВ занимают тромботические осложнения.

Цель исследования — анализ выживаемости и структуры летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с СКВ, в том числе вследствие тромботических осложнений.

Материал и методы. Проведено двухэтапное исследование течения СКВ и выживаемости пациентов с 2007 по 2022 г. У всех больных изначально ($n=68$) и у выживших ($n=50$) через 15 лет были оценены клинические признаки заболевания. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 35 [29; 45] лет, давности болезни — 7,5 [3; 13,5] года. На втором этапе определяли особенности течения болезни у выживших пациентов и причины смерти у умерших за 15 лет.

Результаты и обсуждение. 10-, 15-, 20-летняя выживаемость в оренбургской популяции пациентов с СКВ достигала соответственно 98,5; 95,5 и 86,3%. За указанный период было зафиксировано 18 (26,5%) смертей, медиана возраста умерших составила 48,5 [39; 57] года, давности заболевания — 22 [16; 30] года. Ведущими причинами смерти были тромботические осложнения ($n=14$, 78%) на фоне антифосфолипидного синдрома, волчаночного нефрита, артериальной гипертензии. Реже причиной смерти являлись инфекционные осложнения ($n=4$, 22%). При наличии тромботических осложнений 20-летняя выживаемость составила 80,2%, что значительно ниже, чем в группе СКВ без тромбозов.

Заключение. Полученные результаты позволяют считать наличие тромботических осложнений у пациентов с СКВ в оренбургской популяции неблагоприятным фактором прогноза.

Ключевые слова: системная красная волчанка; тромботические осложнения; факторы риска; выживаемость; смертность.

Контакты: Наталья Викторовна Лазарева; Okashechka@yandex.ru

Для ссылки: Лазарева НВ, Бугрова ОВ, Артемова НЭ, Нагорнова КА. Выживаемость и структура летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2024;18(3):44–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-44-51

Survival and lethal outcomes in Orenburg population of patients with systemic lupus erythematosus

Lazareva N.V.¹, Bugrova O.V.¹, Artemova N.E.¹, Nagornova K.A.²

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6, Sovetskaya Street, Orenburg 460014, Russia; ²41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

Currently, the prognosis for systemic lupus erythematosus (SLE) has improved significantly, but the relative risk of death in these patients is still higher than in the general population. Thrombotic complications are one of the leading causes of death in SLE.

Objective: to analyze the survival rate and structure of lethal outcomes in Orenburg population of patients with SLE, including deaths due to thrombotic complications.

Material and methods. A two-stage study of SLE progression and patient survival was conducted from 2007 to 2022. Clinical signs of the disease were analyzed in all patients at baseline ($n=68$) and in survivors ($n=50$) after 15 years. The median age at the time of enrolment in the study was 35 [29; 45] years, the disease duration — 7.5 [3; 13.5] years. During the second stage, the characteristics of the course of the disease in the survived patients and the causes of death in those who died over 15-year period were determined.

Results and discussion. The 10-, 15- and 20-year survival rates in Orenburg population of patients with SLE reached 98.5, 95.5 and 86.3%, respectively. During this period, 18 (26.5%) deaths were registered, the median age of the deceased was 48.5 [39; 57] years, and the duration of the disease was 22 [16; 30] years. The most common causes of death were thrombotic complications ($n=14$, 78%) due to antiphospholipid syndrome, lupus nephritis, and arterial hypertension. Less frequently, infectious complications were the cause of death ($n=4$, 22%). Patients with thrombotic complications had a 20-year survival rate of 80.2% that was significantly lower than in the SLE group without thrombosis.

Conclusion. The results obtained allow to consider the presence of thrombotic complications in patients with SLE in Orenburg population as an unfavorable prognostic factor.

Keywords: systemic lupus erythematosus; thrombotic complications; risk factors; survival; mortality.

Contact: Natalya Viktorovna Lazareva; Okashechka@yandex.ru

For reference: Lazareva NV, Bugrova OV, Artemova NE, Nagornova KA. Survival and lethal outcomes in Orenburg population of patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):44–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-44-51

Системная красная волчанка (СКВ) — системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспалительное повреждение внутренних органов, при котором и в настоящее время сохраняется высокая летальность [1, 2]. Сегодня благодаря совершенствованию ранней диагностики, рациональному использованию иммуносупрессивных препаратов и доступности современных методов лечения прогноз при СКВ существенно улучшился, однако относительный риск смерти у этих пациентов по-прежнему выше, чем в популяции в целом [3, 4]. Кроме того, в значительной степени меняется и структура причин смерти при этой патологии.

По данным литературы, в 50-х годах прошлого столетия почти половина больных СКВ умирала в течение первых 5 лет. На ранних стадиях заболевания летальный исход был связан в первую очередь с поражением почек на фоне высокой активности заболевания, а в более позднем периоде — с сердечно-сосудистыми осложнениями и функциональной недостаточностью внутренних органов [5–8]. Инфекционные осложнения как причина смерти встречались на всех этапах болезни [3, 9–11]. В многоцентровом анализе заболеваемости и летальности 1000 больных СКВ, проведенном Европейской рабочей группой с 1990 по 2000 г., отмечалось значительное увеличение продолжительности жизни: 5-летняя выживаемость достигла 95%, а 10-летняя — 92%. Наиболее распространенными причинами смерти во время первоначального 5-летнего наблюдения были высокая активность СКВ и инфекции (по 28%). За последние 5 лет наблюдения наиболее распространенной причиной смерти стали тромбозы (26,1%) [12].

С начала 2000-х годов выживаемость больных СКВ значимо увеличилась, изменилась структура причин смертности [4, 13]. Так, по данным метаанализа большого числа исследований, опубликованных с 2008 по 2016 г., 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составляла соответственно 95; 89 и 82% [13]. В структуре причин смертности существенно сократилась доля активной СКВ, а доля инфекций и кардиоваскулярных осложнений возросла [4]. В Турции, Южной Корее, Китае, Египте, на Тайване 5-, 10- и 15-летняя выживаемость больных СКВ варьировалась соответственно от 82,9 до 97,8%, от 90 до 95,5% и от 51,4 до 88,2% [14–19]. При этом ведущими причинами смерти в этих популяциях больных СКВ были инфекции [15, 17, 18, 20, 21], кардиоваскулярная патология [15, 16, 20, 21], цереброваскулярные заболевания и злокачественные новообразования [15, 17, 20]. По данным проведенного Y.N. Lee и соавт. [22] метаанализа 15 исследований, в которые был включен 26 101 больной СКВ из Северной Америки, Европы и Азии, умерли 4640 (17,7%) пациентов. Авторы выявили увеличение смертности у больных СКВ от инфекций в 5,0 раз, от поражения почек в 4,7 раза и

от сердечно-сосудистых заболеваний в 2,3 раза, в то время как смертность от злокачественных новообразований была сопоставима с таковой в общей популяции.

В отечественных работах, посвященных изучению выживаемости больных СКВ, также указывается на увеличение продолжительности жизни начиная с середины прошлого столетия. Так, по данным И.Е. Тареевой и соавт. [5], к 80-м годам прошлого века 5-летняя выживаемость больных СКВ с волчаночным нефритом (ВН) составляла 50%, а 10- и 15-летняя соответственно — 49 и 37%. Таким образом, поражение почек явилось основной причиной смерти больных. По наблюдениям группы исследователей, в Республике Татарстан с 2004 по 2018 г. 5-, 10-, 15-летняя выживаемость у 256 больных СКВ достигала соответственно 93,7; 90,8 и 86,4% [23]. Авторы не проанализировали структуру причин смерти, однако выявили факторы, достоверно влияющие на вероятность смертельного исхода: артериальная гипертензия (АГ), активный ВН, антифосфолипидный синдром (АФС) и тромботические события [23].

Таким образом, тромботические осложнения занимают лидирующие позиции в структуре смертности при СКВ. У больных СКВ в 10–14 раз чаще, чем в общей популяции, развиваются тромбозы, их частота составляет от 4,2 до 16 на 1000 пациенто-лет [24–26]. Е. Lundström и соавт. [27] выявили тромбоз у 210 (31,7%) из 665 больных СКВ, в том числе артериальный — у 103 (15,6%), а венозный — у 107 (16,1%). R. Kaiser и соавт. [28] зарегистрировали тромбоз у 629 (31%) из 2030 больных СКВ. При этом тромбоз глубоких вен (ТГВ) был диагностирован у 172 (8,5%), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) — у 56 (2,8%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 106 (5,2%) и инфаркт миокарда (ИМ) у 52 (2,6%) пациентов. Очевидно, что риск тромботических осложнений у больных СКВ повышен вследствие наличия множественных факторов, способствующих их возникновению.

Главным фактором риска тромбоза у больных СКВ является позитивность по антителам к фосфолипидам (аФЛ) [28]: повышение уровня волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину (аКЛ) и β_2 -гликопротеину 1 (β_2 ГП₁) определяет высокий риск тромбообразования у больных СКВ (для аКЛ отношение шансов, ОШ 4,03; 95% доверительный интервал, ДИ 2,06–7,86, для β_2 ГП₁ ОШ 5,10; 95% ДИ 2,58–10,1) [25]. Другими факторами риска тромбоза, связанными с СКВ, являются длительность заболевания, активность патологического процесса, наличие ВН, повышение в сыворотке крови уровня фактора Виллебранда. Весьма важное значение имеют популяционные факторы риска тромботических осложнений, такие как возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение, прием глюкокортикоидов (ГК), наличие АГ, сахарного диабета (СД), онкологических заболеваний [29–31].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика больных СКВ (n=68)
Table 1. Characteristics of patients with SLE (n=68)

Показатель	Все пациенты (n=68)	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=60)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [29; 45]	36,5 [29,5; 44]	35 [29; 45,5]
Давность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [3; 13,5]	9 [4; 15,5]	7 [3; 13]
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [4,5; 14]	9,5 [6; 14]*	8 [4; 14,5]
SDI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [1; 2]	2 [1; 3]*	1 [0,5; 2]
Поражение кожи, n (%):			
эритема	34 (51)	3 (37,5)*	31 (51,6)
ЯНВ	3 (4,3)	2 (25)*	1 (1,7)
сетчатое ливедо	20 (29)	6 (75)*	14 (23,3)
люпус-хейлит	11 (16)	3 (37,5)	8 (13,3)
Поражение суставов, n (%):			
артралгии	27 (39,7)	4 (50)*	23 (38)
полиартрит	12 (17,6)	3 (37,5)*	9 (15)
Конституциональные нарушения, n (%):			
снижение массы тела	13 (19,1)	1 (12,5)	12 (20)
выпадение волос	29 (42,6)	3 (37,5)	26 (43,3)
Нарушение терморегуляции (лихорадка), n (%):	10 (14,7)	1 (12,5)	9 (15)
Поражение серозных оболочек, n (%):			
адгезивный плеврит	11 (16,1)	1 (12,5)*	10 (16,6)
экссудативный плеврит	1 (1,5)	0 (0)	1 (1,6)
Неврологические расстройства, n (%):			
поражение ЦНС	9 (13,2)	2 (25)	7 (11,6)
ОНМК	3 (4,3)	3 (37,5)	0 (0)
полиневропатия	19 (28)	2 (25)	17 (28,3)
Поражение сердца, n (%):			
эндокардит Либмана—Сакса	5 (7,3)	2 (25)	3 (5)
миокардит	3 (4,3)	1 (12,5)	2 (3,3)
Поражение почек (ВН), n (%)	28 (41,1)	4 (50)*	24 (40)
АФС, n (%)	18 (26,4)	6 (75)*	12 (20)
аβ ₂ ГП ₁ , Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,8 [4,4; 23,8]	35,5 [23,5; 134,3]*	6,2 [3,8; 13,7]
аКЛ, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
суммарные аКЛ, Ед/мл	6,5 [3,4; 14,9]	20,4 [13,7; 75,4]*	5,8 [2,9; 11,1]
IgG, г/л (7–16 г/л)	12,3 [10,3; 15,8]	13,3 [11,7; 15]	12,3 [10,1; 16,5]
IgA, г/л (0,7–4 г/л)	2,5 [1,8; 3,3]	3 [2; 3,4]	2,4 [1,8; 3,3]
IgM, г/л (0,4–2,3 г/л)	1,4 [1; 2,2]	2 [1,4; 3,5]	1,4 [0,9; 2]

Примечание. ЦНС – центральная нервная система. * – $p < 0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й групп больных СКВ.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных СКВ после 15 лет наблюдения (n=50), Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Clinical characteristics of patients with SLE after 15 years of observation (n=50), Ме [25th; 75th percentile]

Показатель	Все пациенты (n=50)	1-я группа (с тромбозом, n=15)	2-я группа (без тромбоза, n=35)
Возраст, годы	50 [44; 60]	54 [44; 61]	50 [41; 60]
Давность заболевания, годы	21,5 [17; 26]	23 [21; 30]	20 [17; 24]
SLEDAI-2K	4 [2; 5]	4 [2; 10]	3 [2; 5]
SDI	2 [2; 4]	3 [2; 4]	2 [1; 4]

Таким образом, в настоящее время по-прежнему актуально изучение причин смерти у больных СКВ, особенно кардио-васкулярных событий и фатальных тромбозов.

Цель исследования – изучение выживаемости и структуры летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с СКВ, в том числе вследствие тромботических осложнений.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Факторы риска тромботических осложнений у больных СКВ на первом и втором этапах исследования
Table 3. Risk factors for thrombotic complications in patients with SLE in the first and second stages of the study

Показатель	все пациенты (n=68)	Исходно 1-я группа (n=8)	2-я группа (n=60)	все пациенты (n=50)	Через 15 лет 1-я группа (n=15)	2-я группа (n=35)
Курение, n (%)	6 (8,8)	1 (12,5)*	5 (8,3)	5 (10)	1 (6,6)	4 (11,4)
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [23,7; 34] #	25,5 [22; 29,5] *.#	31 [24,2; 34]#	37 [33; 42]	35 [31; 38]	38 [34; 43]
Доза ГК, мг/сут в пересчете на преднизолон, Ме [25-й ;75-й перцентили]	5 [2,5; 12,5]#	5 [2,5; 10]#	5 [2,5; 7,5]#	10 [5; 35]	10 [5; 30]	10 [5; 20]
АГ, n (%)	25 (36,7)	3 (37,5)	22 (36,6)	36 (72)	13 (86,6)**	23 (65,7)
АФС, n (%)	18 (26,4)	6 (75)*	12 (20)	23 (46)	12 (80)**	11 (31,4)
ВН, n (%)	28 (41,1)	4 (50)*	24 (40)	37 (74)	12 (80)**	25 (71,4)
СД, n (%)	2 (2,9)	0 (0)	2 (3,3)	4 (8)	2 (13,3)	2 (5,71)
Злокачественные новообразования, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2,8)
Инфекционные осложнения, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (10)	0 (0)	5 (14,2)

*p<0,05 — при сравнении 1-й и 2-й групп больных СКВ исходно; **p<0,05 — при сравнении 1-й и 2-й групп больных СКВ в динамике; #p<0,05 — при сравнении с соответствующей группой в динамике.

Материал и методы. Проведено двухэтапное исследование течения СКВ и выживаемости пациентов с 2007 по 2022 г. Диагноз СКВ верифицировали по общепринятым критериям (1997, 2012 гг.) [32, 33]. У всех пациентов изначально и у выживших через 15 лет были оценены активность СКВ по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) [34], индекс повреждения SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) [35], особенности полиорганного поражения, наличие АФС согласно общепринятым международным критериям [36–38]. Второй этап включал определение характера течения болезни у выживших пациентов и причин смерти у умерших за 15 лет наблюдения больных, включенных на первом этапе исследования.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 285 от 23.11.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для определения значимости различий количественных признаков между несвязанными выборками в случае нормального распределения использовался t-критерий, для качественных признаков — критерий χ^2 Пирсона, при ненормальном распределении — критерий Манна–Уитни. Для сравнения зависимых выборок применялся критерий Вилкоксона, для оценки динамики бинарных переменных — тест Макнемара. Центральная тенденция описывалась с помощью медианы (Ме), вариабельность признаков определялась с помощью интерквартильного интервала [25-

й; 75-й перцентили]. Для анализа выживаемости применялись кривые Каплана–Мейера, для оценки влияния тромбоза на выживаемость — F-критерий Кокса. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. В исследование было включено 68 больных СКВ, среди которых преобладали женщины (98,5%). Медиана возраста составила 35 [29; 45] лет, давности болезни — 7,5 [3; 13,5] года, SLEDAI-2K — 8,5 [4,5; 14], SDI — 1 [1; 2]. Исходная характеристика пациентов с СКВ представлена в табл. 1. На момент включения в исследование выявлены разнообразные системные проявления болезни. Отмечались различные кожные изменения, чаще в виде эритемы лица, шеи, груди (n=34, 51%), сетчатого ливедо (n=20, 29%), люпус-хейлита (n=11, 16%). У 39 (57,3%) больных выявлено поражение суставов. Часто встречающиеся при СКВ конституциональные нарушения (снижение массы тела, выпадение волос наряду с лихорадкой) выявлены у 52 (76,4%) больных. Поражение сердца в виде эндокардита Либмана–Сакса наблюдалось у 5 (7,3%) пациентов, миокардита — у 3 (4,3%). Почти у трети пациентов (n=19, 28%) имелась периферическая полиневропатия, у 3 (4,3%) — ОНМК, в 100% случаев сочетавшееся с АФС. Поражение серозных оболочек, в основном адгезивный плеврит, отмечено в 11 (16,1%) случаях. У 28 (41,1%) пациентов диагностировано поражение почек в виде активных форм ВН, у 18 (26,4%) — АФС.

В зависимости от наличия тромботических осложнений по данным анамнеза и лабораторно-инструментальных методов исследования все пациенты были разделены на две группы (см. табл. 1). В 1-ю группу вошли 8 (12%) пациентов с тромбозами. По 3 (4,4%) из них имели в анамнезе эпизод ОНМК и ТГВ и по 1 (1,4%) — ТЭЛА и акушерскую патологию (выкидыш, замершая беременность). Остальные 60 (88%) пациентов без

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Причины летальных исходов за период с 2007 по 2022 г. (n=18)
Table 4. Causes of death from 2007 to 2022 (n=18)

Причина смерти	Летальный исход, n (%)	Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	Давность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]
ТЭЛА, в том числе: с АФС без АФС)	7 (39) 2 (11) 5 (28)	53 [48; 58] 41 [35; 53]	19 [15; 22] 20 [18; 29]
ОНМК, в том числе: с АФС без АФС	5 (28) 2 (11) 3 (17)	39 [39; 39] 49 [47; 61]	19 [16; 22] 19 [16; 34]
Острый ИМ, в том числе: с АФС без АФС	2 (11) 1 (5,5) 1 (5,5)	52 [46; 58]	26 [24; 28]
Инфекции (остеомиелит, туберкулез, коронавирусная инфекция)	4 (22)	51 [41; 54]	30 [21; 34]

тромбоза были включены во 2-ю группу. Пациенты обеих групп оказались сопоставимы по возрасту и давности заболевания. В 1-й группе по сравнению со 2-й имелись статистически значимо более высокие показатели SLEDAI-2K и SDI, медианы которых составили соответственно 9,5 [6; 14] и 8 [4; 14,5] ($p < 0,05$) и 2 [1; 3] и 1 [0,5; 2] ($p < 0,05$). В 1-й группе значимо чаще, чем во 2-й, выявлялось поражение кожи в виде язвенно-некротического васкулита (ЯНВ, в 25 и 1,7% случаев соответственно; $p < 0,05$) и сетчатого ливедо (в 75 и 23,3%; $p < 0,05$), а также поражение суставов (в 87,5 и 53%; $p < 0,05$). При определении концентрации аФЛ в 1-й группе по сравнению со 2-й было выявлено значимое повышение уровня IgG аβ₂ГП₁ (медиана 35,5 [23,5; 134,3] и 6,2 [3,8; 13,7] Ед/мл; $p < 0,05$) и суммарных аКЛ (20,4 [13,7; 75,4] и 5,8 [2,9; 11,1] Ед/мл соответственно; $p < 0,05$; см. табл. 1).

Через 15 лет из 68 пациентов выжили 50 (73,5%). У 15 (30%) из них за время наблюдения зафиксировано нефатальное тромботическое событие, причем у 8 (53,3%) из этих пациентов изначально не было тромбозов. Таким образом, в течение 15 лет доля пациентов с тромботическими осложнениями статистически значимо увеличилась с 12 до 30% ($p < 0,05$).

Клиническая характеристика выживших больных СКВ через 15 лет наблюдения в зависимости от наличия тромботического события представлена в табл. 2. Через 15 лет пациенты двух групп (с тромбозом и без) были сопоставимы по возрасту, давности заболевания и индексу SLEDAI-2K (см. табл. 2). SDI в группе с тромботическими осложнениями был несколько выше, чем при их отсутствии (его медиана составила 3 [2; 4] и 2 [1; 4] соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Клиническая характеристика проявлений СКВ через 15 лет значимо не отличалась от таковой на момент включения.

Оценка популяционных факторов риска тромбоза у пациентов с СКВ (n=68) на первом этапе исследования показала, что у 36,7% из них присутствовала АГ, у 8,8% — курение, у 2,9% — СД (табл. 3). Медиана ИМТ составила 30 [23,7; 34] кг/м², дозы ГК в пересчете на преднизолон — 5 [2,5; 12,5] мг/сут. Через 15 лет (n=50) частота АГ, курения и СД увеличилась соответственно до 72; 10 и 8%, но значимым было лишь повышение ИМТ до 37 [33; 42] кг/м² ($p < 0,05$) и

дозы ГК до 10 [5; 35] мг/сут ($p < 0,05$). Среди факторов риска тромбозов, связанных с СКВ, у 26,4% пациентов исходно выявлен АФС, у 41,1% — ВН. За время наблюдения частота данных факторов возросла соответственно до 46 и 74%, однако эта динамика была статистически незначимой ($p > 0,05$).

В 1-й и во 2-й группах исходно и в конце наблюдения (см. табл. 3) также были выявлены факторы риска, связанные с СКВ. Активный ВН и АФС в группе с тромбозами встречались значимо чаще, чем в группе без тромбозов: исходно в 50 и 40% случаев ($p < 0,05$), в 75 и 20% ($p < 0,05$) и через 15 лет в 80 и 71,4% ($p < 0,05$), в 80 и 31,4% ($p < 0,05$) соответственно. Анализ популяционных факторов риска тромбоза у пациентов с СКВ на первом этапе исследования значимой разницы между группами не выявил, за исключением курения, которое в 1-й группе встречалось чаще, чем во 2-й: в 12,5 и 8,3% случаев соответственно ($p < 0,05$; см. табл. 3). Через 15 лет в 1-й группе значимо чаще, чем во 2-й, обнаруживалась АГ: у 86,6 и 65,7% пациентов ($p < 0,05$). СД в 1-й группе диагностировался несколько чаще, чем во 2-й: в 13,3 и 5,7% наблюдений соответственно, однако различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Во 2-й группе зарегистрирован 1 (2,8%) случай злокачественного новообразования и 5 (14,2%) случаев инфекционных осложнений. В 1-й группе указанной патологии не было (см. табл. 3).

За 15 лет наблюдения в исследуемой группе умерли 18 (26,5%) из 68 больных; медиана возраста умерших пациентов — 48,5 [39; 57] года, давности заболевания — 22 [16; 30] года. У большинства пациентов (n=14, 78%) причиной смерти стали тромботические осложнения (табл. 4). Вследствие ТЭЛА умерли 7 (39%) больных: у 2 (11%) из них имелся АФС и у 5 (28%) — ВН. У 5 (28%) пациентов причиной смерти было ОНМК: у 2 (11%) из них возник АФС, а у 3 (17%) факторами риска оказались АГ и ВН (n=2), онкологическая патология (n=1). У 2 (11%) больных смерть была обусловлена острым ИМ; у 1 имелся АФС и ВН. Из популяционных факторов риска тромбоза выявлена АГ. Факторами риска, связанными с СКВ, были ВН и АФС. Инфекции стали причиной смерти у 4 (22%) участников исследования.

В первые 5 лет наблюдения в обследованной популяции не зафиксировано ни одного летального случая. Тромботические осложнения оказались лидирующими причинами

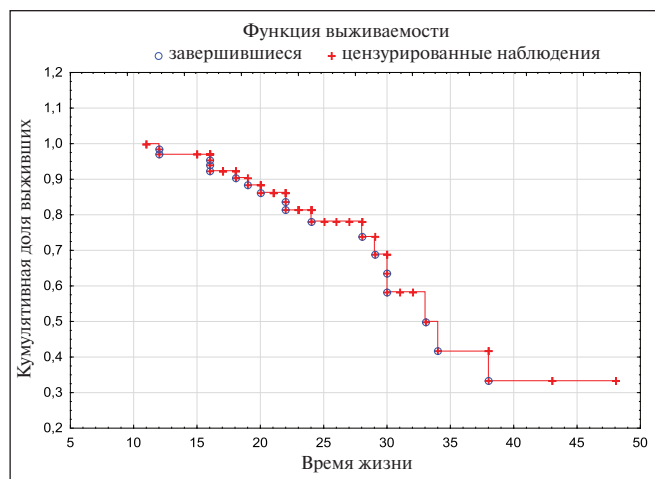


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с СКВ. Время жизни — указаны годы с момента установления диагноза
Fig. 1. Overall survival of patients with SLE. Lifetime — years from the time of diagnosis are indicated

смерти у больных с давностью заболевания свыше 15 лет (см. табл. 4), а кардиоваскулярные и инфекционные осложнения — у пациентов с большей длительностью болезни (свыше 20 лет)

По данным анализа с использованием кривых Каплана–Мейера, 10-, 15-, 20-летняя выживаемость в оренбургской популяции пациентов СКВ составила соответственно 98,5; 95,5 и 86,3% (рис. 1).

Далее было проанализировано влияние тромботических осложнений на исход заболевания. 15-летняя выживаемость для больных СКВ с тромботическими осложнениями достигала 96,2% и была незначимо ниже, чем для пациентов без тромбоза, — 97,5%. 20-летняя выживаемость в группе с тромботическими осложнениями оказалась статистически значимо ниже по сравнению с таковой в группе без тромбозов — 80,2 и 94,3% соответственно ($p=0,03$; рис. 2).

Обсуждение. В нашем исследовании проанализирована выживаемость в оренбургской популяции пациентов с СКВ, в том числе при наличии тромботических осложнений, определена структура летальных исходов.

Среди обследованных ($n=68$) преобладали женщины (98,5%) с высокой частотой поражения кожи и слизистых оболочек, костно-мышечной системы, сердца, почек, что соответствует данным, полученным в других популяциях [15, 17, 23]. При этом у 8 (12%) из 68 пациентов изначально имелись нефатальные тромботические события, а у 60 (88%) не было тромбоза в анамнезе. По мере увеличения длительности СКВ число тромботических событий в значительной степени увеличивалось, и их частота в группе выживших пациентов ($n=50$) составила 30% ($p<0,05$).

Факторами риска тромбозов, связанных с СКВ, исходно и в динамике явились главным образом активный ВН и АФС. При увеличении длительности заболевания, лечения ГК и числа коморбидных состояний среди популяционных факторов риска преобладала АГ. Таким образом, полученные нами данные о распространенности нефатальных тромботических событий у пациентов с СКВ в целом соответствуют популяционным [12, 27, 28].

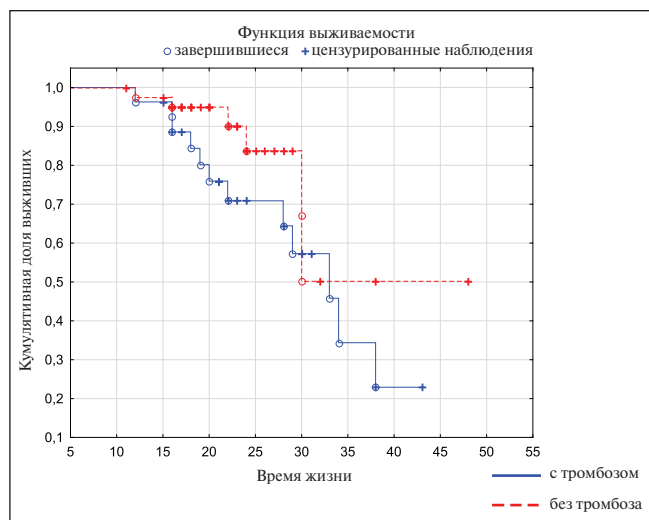


Рис. 2. Выживаемость больных СКВ с тромбозом и без тромбоза
Fig. 2. Survival rate of SLE patients with and without thrombosis

Показатели общей выживаемости в нашей работе в основном были сходны с данным ретроспективных исследований, проведенных в Московской области [3], Республике Татарстан [23], а также в Южной Корее [18], Китае [16, 17], Египте [19], Турции [15] и на Тайване [20]. Так 10-, 15-, 20-летняя выживаемость пациентов с СКВ в оренбургской популяции составила соответственно 98,5; 95,5 и 86,3%. В настоящем исследовании прослеживалась тенденция к некоторому увеличению выживаемости пациентов с СКВ. Возможно, это связано со своевременной верификацией диагноза, адекватно назначенной терапией и контролем за больными.

За время наблюдения было зафиксировано 18 (26,5%) смертей, медиана возраста умерших составила 48,5 года, давности заболевания — 22 года. Ведущими причинами смерти были тромботические осложнения ($n=14$, 78%), включая ТЭЛА, ОНМК, ИМ на фоне АФС, ВН и АГ. Реже смерть была обусловлена инфекциями ($n=4$, 22%).

Таким образом, основными факторами риска фатальных тромботических осложнений в оренбургской популяции больных СКВ явились: АФС, АГ, ВН. Весьма важно, что в нашем исследовании все летальные исходы наступили при давности болезни более 10 лет, что, согласно данным литературы, связано преимущественно с сосудистыми нарушениями, вызванными в том числе и атеротромботическими изменениями: как правило, давность заболевания при этом превышала 15 лет. В целом структура летальных исходов совпадает с данными других когорт [3, 15, 17, 20, 23], однако имеются различия в ведущих причинах смерти.

Заключение. Увеличение продолжительности жизни больных СКВ является достижением современной ревматологической практики. Выживаемость в оренбургской популяции пациентов СКВ сопоставима с таковой в российской и составляет 98,5; 95,5 и 86,3% через 10, 15 и 20 лет соответственно. Основными причинами смерти являются тромботические события, наиболее часто связанные с активностью самого аутоиммунного заболевания. При наличии тромботических

осложнений 20-летняя выживаемость достигает 80,2%, что значительно ниже, чем в группе СКВ без тромбозов. Результаты нашей работы позволяют подтвердить мнение большинства

исследователей о том, что наличие тромботических осложнений у пациентов с СКВ является неблагоприятным фактором прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
2. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(5): 365-374. (In Russ.)].
3. Ключкина НГ, Насонов ЕЛ. Выживаемость мужчин, страдающих системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(6):46-51. [Klyukvina NG, Nasonov EL. Survival of men with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(6):46-51. (In Russ.)].
4. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Буланов НМ. Системная красная волчанка: эпидемиология, отдаленные исходы и бремя болезни. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(4):13-22. [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, outcomes and burden. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;30(4):13-22. (In Russ.)].
5. 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. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1980;(1):68-72. (In Russ.)].
6. Wallace DJ, Rodell T, Weiner J, et al. Systemic lupus erythematosus survival patterns: experience with 609 patients. *JAMA*. 1981 Mar 6;245(9):934-8. doi: 10.1001/jama.245.9.934.
7. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. *Scand J Rheumatol*. 1985;14(1):43-6. doi: 10.3109/03009748509102015.
8. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, 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 May;61(5):409-13. doi: 10.1136/ard.61.5.409.
9. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med*. 1985 Apr;55(216):87-98.
10. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Result from a single centre. I Causes of death. *J Rheumatol*. 1995 Jul;22(7):1259-64.
11. Лучихина ЕЛ. Структура летальных исходов при системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. *Российская ревматология*. 1998;(3):2-8. [Luchikhina EL. The structure of deaths in systemic lupus erythematosus according to the Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. *Rossiiskaya revmatologiya*. 1998;(3):2-8. (In Russ.)].
12. Cervera R, Khamashta MA, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
13. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2009-2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663. Epub 2017 Aug 9.
14. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus*. 2011 Aug;20(9):989-97. doi: 10.1177/0961203311402245. Epub 2011 Jun 23.
15. Cansu DU, Teke HU, Korkmaz C. Survival Analysis of Turkish Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Older Age at Diagnosis Affects Mortality. *Arch Rheumatol*. 2017 Mar 21;32(2):141-148. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6173. eCollection 2017 Jun.
16. Wang Z, Li M, Wang Y, et al. Long-term mortality and morbidity of patients with systemic lupus erythematosus: a single-center cohort study in China. *Lupus*. 2018 Apr;27(5):864-869. doi: 10.1177/0961203317751852. Epub 2018 Jan 7.
17. Wang Z, Ren L, Li R, et al. Analysis of 20-year survival rate and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus. 2019 Jan 15;99(3):178-182 doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.03.005
18. Koh JH, Park EK, Lee HN, et al. Clinical characteristics and survival of 413 patients with systemic lupus erythematosus in southeastern areas of South Korea: a multicenter retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020 Jan;23(1):92-100. doi: 10.1111/1756-185X.13761. Epub 2019 Dec 4.
19. Lotfy Fayed H, Ibrahim Emara NA, Mohammed RH. Mortality and disease related comorbidities in systemic lupus erythematosus: data from an Egyptian cohort. *Lupus*. 2022 Apr;31(5):628-636. doi: 10.1177/09612033221081691. Epub 2022 Mar 20.
20. Lai CC, Sun YS, Chen WS, et al. Risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients: Analysis of adult and pediatric cohorts in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2022 Nov 1;85(11):1044-1050. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000783. Epub 2022 Nov 2.
21. Barber M, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Sep;17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1. Epub 2021 Aug 3.
22. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):727-34. doi: 10.1177/0961203315627202. Epub 2016 Jan 24.
23. Исмагилова РР, Заманова ЭС, Максудова АН. Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):154-159. [Ismagilova RR, Zamanova ES, Maksudova AN. Survival rates in patients with systemic lupus erythematosus: regional registry data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):154-159. (In Russ.)].
24. Mok CC, Tan SSK, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2774-82. doi: 10.1002/art.21224.
25. Sallai KK, Nagy E, Bodo I, et al. Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the role of thrombophilic risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2007 May-Jun;36(3):198-205. doi: 10.1080/03009740601089283.
26. Mok CC, Ho LY, Yu KL, To CH. Venous thromboembolism in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2010 Jun;29(6):599-604. doi: 10.1007/s10067-009-1364-z. Epub 2010 Jan 26.
27. Lundström E, Gustafsson JT, Jönsen A, et al. HLA-DRB1*04/*13 alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1018-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201760. Epub 2012 Aug 14.
28. Kaiser R, Barton JL, Chang M, et al.

- Factor V Leiden and thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Genes Immun.* 2009 Jul;10(5):495-502. doi: 10.1038/gene.2009.32. Epub 2009 May 7.
29. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001 Oct;44(10):2331-7. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i.
30. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood.* 2004 May 15;103(10):3677-83. doi: 10.1182/blood-2003-09-3198. Epub 2004 Jan 15.
31. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jan;43(1):7-12. doi: 10.1093/rheumatology/keg436. Epub 2003 Jul 16.
32. Hochberg MC. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
33. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; Aug;64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
34. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
35. Gladman DD, 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. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
36. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
37. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):117-120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006. Epub 2018 Jan 5.
38. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома и его некритериальные проявления. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021;(4):4-12.
- [Reshetnyak TM, Cheldieva FA. Classification criteria of antiphospholipid syndrome and its territorial manifestations. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2021;(4):4-12. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.03.2024/30.04.2024/08.05.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лазарева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8090-7064>

Бугрова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9478-8916>

Артемова Н.Э. <https://orcid.org/0000-0001-6030-9083>

Наронова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>