ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое течение и стандартная терапия системной красной волчанки в Российской Федерации

Насонов Е.Л.[1,2], Соловьев С.К.[1], Лила А.М.[3]

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; [2]кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; [3]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

[1]115522, Москва, Каширское шоссе 34А; [2]105043, Москва, ул. Б. Пироговская, 2; [3]191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Данные об особенностях клинического течения и лечения такого тяжелого заболевания, как системная красная волчанка (СКВ), в России практически отсутствуют.

***Цель** исследования ESSENCE – оценка клинической картины заболевания и его лечения у взрослых пациентов с активной СКВ в городах трех постсоветских государств (Россия, Украина и Казахстан).*

***Материал и методы.** Настоящая публикация касается российских пациентов. Изучены данные (истории болезни) 232 пациентов, которые наблюдались в 6 центрах (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Екатеринбург, Курск, Ярославль). Оценивали демографические и исходные характеристики пациентов, активность СКВ, лабораторно-инструментальные исследования, лечение и потребляемые ресурсы здравоохранения.*

***Результаты**. Демографические характеристики пациентов с СКВ были в целом сопоставимы с таковыми в других международных исследованиях. Однако российские пациенты оказались на 4–10 лет моложе, а длительность СКВ у них была на 3–7 лет меньше, у большинства пациентов отмечалось тяжелое течение заболевания. Уровень активности СКВ у пациентов в нашем исследовании был выше. Зафиксированы частые госпитализации и незапланированные визиты к врачу в связи с обострениями. Российские пациенты, обращающиеся за повторной медицинской помощью, имеют выраженные и тяжелые осложнения СКВ. С большой долей вероятности у достаточно большого количества больных заболевание остается недиагностированным или диагноз установлен неправильно.*

Отмечены недостатки в лечении СКВ: противомалярийные препараты получали менее половины, а глюкокортикоиды – почти 100% больных, нестероидные противовоспалительные препараты назначали редко.

Исследование ESSENCE позволяет составить представление о клинической картине СКВ в России. Эти данные могут помочь в планировании ресурсов здравоохранения в нашей стране.

***Ключевые слова**: системная красная волчанка; клиническое течение; терапия; российская популяция больных.*

Контакты**: Евгений Львович Насонов; **cancelar@irramn.ru

***Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Лила АМ. Клиническое течение и стандартная терапия системной красной волчанки в Российской Федерации. Современная ревматология. 2016;10(2):12–16.*

The clinical course and standard therapy of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation

Nasonov E.L.[1,2], Solovyev S.K.[1], Lila A.M.[3]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; [3]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]2, B. Pirogovskaya St., Moscow 105043; [3]41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 11015

Data on the clinical course and treatment of such as the severe disease systemic lupus erythematosus (SLE), are virtually lacking in Russia.

***Objective**: to evaluate the clinical presentations of the disease and its treatment in adult patients with active SLE in the cities of three post-Soviet countries (Russia, Ukraine, and Kazakhstan) in the ESSENCE study.*

***Patients and methods**. This paper concerns Russian patients. The data of clinical cases of 232 patients who were followed up in 6 centers (Moscow, Saint Petersburg, Voronezh, Yekaterinburg, Kursk, and Yaroslavl) were studied. The demographic and clinical characteristics of the patients, SLE activity, laboratory and instrumental findings, treatment, and consumed healthcare resources were assessed.*

***Results**. The demographic characteristics of patients with SLE were generally comparable to those in other international studies. However, the Russian patients were 4–10 years younger and their SLE duration was 3–7 shorter; the majority of patients were noted to have a severe course of the disease. The level of SLE activity was higher in the patients of our study. There were frequent hospitalizations and unplanned visits to a physician because of exacerbations. The Russian patients who had repeatedly sought medical advice had obvious and severe SLE complications. The disease remained with great probability undiagnosed or misdiagnosed in a sufficiently large number of patients.*

There were pitfalls in the treatment of SLE: less than half of the patients received antimalarial drugs; nearly 100% took glucocorticoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs were used rarely.

The ESSENCE study can form a view of the clinical picture of SLE in Russia. These findings may help to plan healthcare resources in our country.

***Keywords**: systemic lupus erythematosus; clinical course; therapy; Russian population of patients.*
Contact**: Evgeny Lvovich Nasonov;* ***cancelar@irramn.ru
***For reference**: Nasonov EL, Solovyev SK, Lila AM. The clinical course and standard therapy of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(2):12–16.*
***DOI**: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-12-16*

Системная красная волчанка (СКВ) является сложным заболеванием, способным оказывать негативное влияние на функциональное состояние практически всех систем и органов, что сопровождается развитием целого ряда клинических синдромов [1, 2]. Ранее описанные прогностические факторы СКВ включают демографические характеристики, количество вовлеченных и поврежденных органов и степень воспалительной активности [3]. Основное место в лечении СКВ играют глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противомалярийные и иммунодепрессивные препараты [4, 5]. В последнее время для лечения СКВ стали использоваться генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь белимумаб (моноклональные антитела к BLyS), которые продемонстрировали многообещающую клиническую эффективность при СКВ [6].

Недавно опубликовано несколько исследований, посвященных эпидемиологии СКВ, клиническим особенностям и потреблению ресурсов здравоохранения в различных популяциях: азиатской [7], европейской [2, 8], американской [9] и афрокарибской [10]. В 2014 г. появились результаты крупного ретроспективного исследования, в котором оценивали характеристики пациентов с СКВ, активность и тяжесть заболевания, диагностику обострений и затраты здравоохранения на это заболевание в пяти европейских странах [11].

Данные об особенностях клинического течения и лечения СКВ в постсоветских странах, в том числе в России, практически отсутствуют.

Целью исследования ESSENCE была оценка клинической картины заболевания и его лечения у взрослых пациентов с активной СКВ в городах трех постсоветских государств (Россия, Украина и Казахстан). Данные этого исследования позволяют получить представление о заболеваемости и распространенности СКВ [12].

Материал и методы. ESSENCE – ретроспективное международное многоцентровое эпидемиологическое исследование, проведенное в трех странах (Россия, Казахстан и Украина), в 12 специализированных ревматологических центрах. Данная публикация касается российских пациентов, которые наблюдались в 6 российских центрах (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Екатеринбург, Курск, Ярославль). План исследования представлен в нашей предыдущей публикации [12]. Исследователи получали данные из историй болезни пациентов, используя стандартную форму, которая включала следующую информацию: демографические и исходные характеристики, активность СКВ, лабораторно-инструментальные исследования, лечение и потребляемые ресурсы здравоохранения.

Диагноз СКВ ставился на основании международных критериев [13]. Воспалительная активность, связанная с СКВ, определялась на основе медицинской документации в соответствии с критериями В.А. Насоновой [14]. Поражение систем и органов расценивали как активное/субклинически активное или как манифестное при наличии соответствующих клинических проявлений. Органными повреждениями считали необратимые изменения в органах и системах. СКВ определяли как активную при наличии как минимум одного биомаркера (положительный тест на антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) и/или уровень C_3- или C_4-компонента комплемента ниже нормы) и одного клинического и/или гематологического признака СКВ.

Кроме того, активность СКВ оценивалась с использованием индекса активности SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [15].

Повреждение внутренних органов определяли с помощью индекса повреждения SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborative Clinics/ACR) [16], который является важным предиктором летальности и независимым показателем исхода [17]. Тяжесть повреждения органов оценивали ретроспективно на основании анализа клинических данных. Общие симптомы включали как минимум одно из следующих состояний: лихорадка, снижение массы тела, лимфаденопатия/спленомегалия, утомляемость/недомогание/вялость, анорексия/тошнота/рвота.

В данном исследовании под тяжелой СКВ понимали наличие любого из следующих состояний: низкая концентрация C3- или C4-компонента комплемента, и/или прием высокой дозы ГК (⩾30 мг/сут), и/или иммунодепрессантов, и/или проведение биологической терапии ГИБП (ритуксимаб или внутривенное введение иммуноглобулинов). Все другие случаи считали нетяжелыми.

Течение СКВ определяли по классификации S.G. Barr и соавт. [18] как подострое, если эпизоды активности (например, индекс SLEDAI >0 баллов) чередовались с периодами ремиссии (например, SLEDAI=0 баллов); в течение предшествующего года пациент имел не менее одной ремиссии и один эпизод обострения; как острое, если констатировали стойкую активность заболевания той или иной степени (например, SLEDAI >0 баллов) без эпизодов снижения активности как минимум в течение предшествующего года.

Статистический анализ проводили с применением программы IBMSPSS Statistics V.18.0. Для всех переменных были выполнены описательные анализы (доли, средние, СО [SD; стандартные отклонения], медианы, интервалы). Средний балл индекса SELENA-SLEDAI и индекса повреждения SLICC/ACR Damage Index (SDI) на момент установления диагноза был стратифицирован на основании активности по классификации В.А. Насоновой; корреляции между этими переменными оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена.

Результаты. В анализ включены истории болезни/амбулаторные карты 232 последовательно обратившихся за помощью пациентов с достоверным диагнозом СКВ. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Число пациентов с исходно высокой степенью активности СКВ (по классификации В.А. Насоновой) на момент последнего визита в 2010 г. снизилось с 55,7 до 28,4%. В соответствии с критериями SLICC/ACR большинство паци-

ентов исходно имели ту или иную степень органных повреждений (SDI >1), а с момента установления диагноза до последнего визита в 2010 г. степень поражения органов увеличилась (с 1,2 до 2,0). Наблюдалось также снижение среднего уровня активности (индекс SELENA-SLEDAI) с 16,6 до 13,8 балла.

На момент установления диагноза СКВ наиболее частыми проявлениями были общие симптомы (73,4% пациентов), а активно вовлеченными органами/системами – поражение кожи и слизистых оболочек (66,8%), костно-мышечной системы (74,7%) и крови (51,8%). Исходно наиболее частыми локализациями органных повреждений были кожа и слизистые оболочки (4,0%), сердечно-сосудистая система и/или органы дыхания (3,5%), сосуды (васкулит, 2,0%) и почки (1,5%).

Во время последнего визита в 2010 г. частота наиболее распространенных клинических проявлений с активным вовлечением систем и органов составила: 41,3% для общих симптомов; 45,8% для поражения кожи и слизистых оболочек; 54,5% для опорно-двигательного аппарата и 27,0% для системы крови. Кроме того, у 4,5% пациентов имелись кожно-слизистые повреждения; у 10,0% – поражение сердечно-сосудистой системы и/или нарушения функции дыхания; у 3,0% – сосудов, а у 6,5% – почек. Основной иммунологический показатель активности СКВ (тест на антитела к дсДНК) на момент установления диагноза был положительным у 92,6% (n=87/94) пациентов. К моменту последнего визита в 2010 г. частота положительного теста на антитела к дсДНК была несколько ниже: 84,8% (n=139/164). Тест на антинуклеарные антитела (АНА) был исходно положительным у 89,0% (n=73/82) пациентов. Ко времени последнего визита в 2010 г. процент больных с исходно положительным АНА оставался высоким: 88,9% (n=128/144).

Схемы лечения СКВ, использованные в течение 2010 г., приведены в табл. 2. В 2010 г. в отделения стационаров или интенсивной терапии как минимум один раз были госпитализированы 96,5% пациентов. Как минимум один запланированный визит к ревматологу зафиксирован у 56,5% российских больных. По крайней мере один незапланированный визит к ревматологу по причине обострения СКВ имел место у 39,2% пациентов.

Таблица **1**. *Демографические, клинические и лабораторные характеристики больных СКВ в России*

Показатель	Россия (n=232)
Пол, n (%):	
мужчины	14 (6,0)
женщины	218 (94,0)
Раса, n (%):	
европеоиды	224 (96,6)
монголоиды	1 (0,4)
негроиды	0 (0,0)
неизвестно	7 (3,0)
Возраст на момент установления диагноза СКВ, годы:	
средняя (СО)	30,3 (12,2)
медиана (мин. – макс.)	29,0 (7–68)
Возраст на момент последнего визита в 2010 г., годы:	
средняя (СО)	36,1 (12,3)
медиана (мин. – макс.)	33,0 (18–74)
Длительность СКВ на момент последнего визита в 2010 г., годы:	
медиана	4,5
25–75% квартиль	0,6–9,1
Тяжелая СКВ, n (%):	
на момент диагностики СКВ	137/198 (69,2)
на момент последнего визита в 2010 г.	108/200 (54,0)
Течение СКВ на момент последнего визита в 2010 г.:	
подострое	85 (36,6)
острое	74 (31,9)
неизвестно, n (%)	73 (31,5)
Лабораторные маркеры активности (положительный тест на антитела к дсДНК и/или C_3 или C_4 ниже нормы), n (%):	
на момент установления диагноза	88/98 (89,8)
на момент последнего визита в 2010 г.	143/174 (82,2)
Активность СКВ классификации В.А. Насоновой на момент установления диагноза, n (%):	
высокая	107/192 (55,7)
умеренная	71/192 (37,0)
низкая	14/192 (7,3)
Активность СКВ по классификации В.А. Насоновой на момент последнего визита в 2010 г., n (%):	
высокая	57/201 (28,4)
умеренная	93/201 (46,3)
низкая	51/201 (25,4)
Оценка SELENA-SLEDAI, среднее (СО):	
на момент установления диагноза	16,6 (10,1)
n	198
на момент последнего визита в 2010 г.	13,8 (10,5)
n	201
Индекс SDI, среднее (СО):	
на момент установления диагноза	1,2 (1,9)
n	198
на момент установления диагноза	2,0 (2,2)
n	200

Обсуждение. Демографические характеристики пациентов с СКВ в настоящем исследовании были в целом сопоставимы с таковыми в других международных исследованиях [19–24]. Однако отмечено, что российские пациенты были на 4–10 лет моложе, а длительность СКВ у них была на 3–7 лет меньше, чем в европейском ретроспективном исследовании LUCIE (LUpus erythematosus Cost of Illness in

Таблица **2**. *Схемы лечения СКВ в России, использованные в 2010 г.*

Схема лечения	Россия (n=196)
Оральные ГК, n (%)	192 (98,0)
Метилпреднизолон (средняя доза в 2010 г.), мг/сут	17,1 (11,9)
Преднизолон (средняя доза в 2010 г.), мг/сут	16,6 (12,0)
Противомалярийные препараты, n (%)	80 (40,8)
Иммунодепрессанты/цитостатики, n (%)	92 (46,9)
НПВП, n (%)	15 (7,7)
Биологическая терапия, n (%)	25 (12,8)
Антиостеопоротические препараты, n (%)	95 (48,5)

Europe study) [11]. В соответствии с результатами нашего исследования у большинства пациентов отмечалось тяжелое течение заболевания. Средний общий балл индекса SELENA-SLEDAI снизился с момента установления диагноза и до последнего визита в рамках исследования в 2010 г., хотя это изменение составило <3 баллов. Активность СКВ (по классификации В.А. Насоновой) снизилась с момента установления диагноза до последнего визита в 2010 г. Эти результаты могут отражать спонтанное снижение активности воспаления по мере течения заболевания или, что более вероятно, успешную стратегию лечения СКВ, которая позволила стабилизировать течение заболевания у пациентов с «острым» дебютом болезни. Как и ожидалось, индекс повреждения с течением времени возрос, поскольку у пациентов накапливались новые поражения органов-мишеней.

Уровень активности СКВ у пациентов в нашем исследовании был выше, чем в когортных исследованиях в Западной Европе и Северной Америке [25]. В исследовании LUCIE [11] средний балл SELENA-SLEDAI на момент включения пациентов в исследование составил 11,2 (SD 7,7) у пациентов с «тяжелым» заболеванием по сравнению с 5,3 (SD 3,9) у больных с «нетяжелым» заболеванием. Средний балл SDI составлял 1,0 у больных с «тяжелой» СКВ против 0,7 у пациентов с «нетяжелой» СКВ. В «исходной» когорте SLICC средний балл SLEDAI-2K (вариант шкалы SLEDAI [26]) находился на уровне 4,0 (SD 5,3) [27]. Средние баллы SDI были >1 на момент постановки диагноза, что может свидетельствовать о том, что до установления диагноза большинство пациентов имели те или иные повреждения органов. Для сравнения, средний балл SDI в «исходной» когорте SLICC составил 0,32 (SD 0,76) [27]. Одной из причин такого различия может быть то, что в России пациенты посещали специализированные клиники преимущественно в связи с активностью заболевания. Таким образом, подавляющее большинство пациентов, по-видимому, наблюдались во время активной стадии заболевания. Высокая активность заболевания у наших пациентов подтверждается данными о частых госпитализациях, в том числе в отделения интенсивной терапии (>90% пациентов), и о незапланированных визитах в связи с обострениями (до 75% больных). Возможно, более высокий уровень активности СКВ по сравнению с Европой может отражать особенности системы здравоохранения в России: пациенты лечатся в основном во время обострения.

Индексы SLEDAI и SDI нечасто используются в России, поэтому ретроспективные оценки следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что российские пациенты, обращающиеся за повторной медицинской помощью, имеют выраженные и тяжелые осложнения СКВ. Следовательно, с большой долей вероятности можно утверждать, что у достаточно большого количества больных заболевание остается недиагностированным или диагноз установлен неправильно. Это также может объяснять низкую распространенность (по установленному диагнозу) СКВ, о чем сообщалось в нашей предыдущей публикации [12].

Определенный интерес представляют данные, касающиеся фармакотерапии СКВ. Почти все пациенты получали ГК, и их средняя суточная доза была выше, чем в клиниках Западной Европы [3, 28, 29], но не отличалась от доз, зарегистрированных в международной когорте SLICC [30]. Почти половина больных получали противомалярийные препараты, иммунодепрессанты и/или цитостатики. В период исследования более 90% пациентов как минимум один раз были госпитализированы в стационар (в том числе в отделения интенсивной терапии). В исследовании LUCIE 54% пациентов с тяжелым течением заболевания были госпитализированы в течение 1 года [11]. Лечение в стационаре в России проводилось относительно чаще, чем в других странах. Это подтверждает предположение о том, что у этих пациентов заболевание протекает тяжело, с острыми проявлениями, которые требуют более интенсивного лечения и поддерживающей терапии, хотя не может быть исключен более низкий порог (показания) для госпитализации.

Обращают на себя внимание недостатки в лечении СКВ. Так, противомалярийные препараты (гидроксихлорохин), которые являются частью стандартной терапии СКВ, получали менее половины пациентов, а ГК, для которых характерны проблемы отдаленной токсичности, применялись почти у 100% больных. НПВП в России используются редко.

Таким образом, исследование ESSENCE позволяет составить представление о клинической картине СКВ в России. Эти данные могут помочь в планировании ресурсов здравоохранения в России и будут способствовать улучшению качества лечения СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, et al. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2001 Mar 31; 357(9261):1027-32.
2. Doria A, Zen M, Canova M, et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev*. 2010 Nov;10(1):55-60. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.014. Epub 2010 Sep 8.
3. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, et al. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):491-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker368. Epub 2011 Nov 21.
4. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010

Dec;69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476. Epub 2010 Aug 19.
5. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200. Epub 2009 Nov 5.
6. Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, et al. Current state of evidence on «off label» therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria, and Switzerland-a consensus report. *Lupus*. 2012 Apr;21(4):386-401. doi: 10.1177/0961203311426569. Epub 2011 Nov 9.
7. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, et al. A clinical and epidemiological study of lupus erythematosus at a tertiary referral dermatology clinic in Korea. *Lupus*. 2009 Dec;18(14):1320-6. doi: 10.1177/0961203309345769. Epub 2009 Nov 2.
8. Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Sep;90(5):350-8. doi: 10.1097/MD.0b013e31822edf7f.
9. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):753-63. doi: 10.1002/art.37795.
10. Flower C, Hennis AJ, Hambleton IR, et al. Barbados National Lupus Registry Group. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1151-8. doi: 10.1002/acr.21656.
11. Doria A, Amoura Z, Cervera R, et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):154-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202443. Epub 2012 Dec 21.
12. Nasonov E, Soloviev S, Davidson J, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*. 2014 Feb;23(2):213-9. doi: 10.1177/0961203313512881. Epub 2013 Nov 19.and drug discovery
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythrematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7.
14. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва; 1972. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic Lupus Erythematosus]. Moscow; 1972.]
15. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8.
16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.
17. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003. Epub 2013 Jun 17.
18. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2682-8.
19. Zhu TY, Tam LS, Lee VW, et al. The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1159-67. doi: 10.1002/art.24725.
20. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1175-83. Epub 2006 Mar 15.
21. Clarke AE, Petri M, Manzi S, et al. Tri-Nation Study Group. The systemic lupus erythematosus Tri-nation Study: absence of a link between health resource use and health outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8):1016-24. Epub 2004 Jun 1.
22. Sutcliffe N, Clarke AE, Taylor R, et al. Total costs and predictors of costs in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jan;40(1):37-47.
23. Carls G, Li T, Panopalis P, et al. Direct and indirect costs to employers of patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *J Occup Environ Med*. 2009 Jan;51(1):66-79. doi: 10.1097/JOM.0b013e31818a405a.
24. Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1788-95. doi: 10.1002/art.24063.
25. Fangtham M, Petri M. 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0.
26. Gladman DD, IbaЦez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
27. Hanly JG, Urowitz MB, O'Keeffe AG, et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2887-97. doi: 10.1002/art.38106.
28. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):920-3. doi: 10.1093/rheumatology/ken121. Epub 2008 Apr 14.
29. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Jul;19(8):949-56. doi: 10.1177/0961203310366572. Epub 2010 Apr 7.
30. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1308-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202106. Epub 2012 Sep 3.

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.