

*На правах рукописи*

**ЛИЛА**

**Виктория Александровна**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ  
СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ**

3.1.18. — Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Мазуров Вадим Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Соловьев Сергей Константинович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра инновационной ревматологии, главный врач-ревматолог МЕДСИ

**Маслянский Алексей Леонидович** – доктор медицинских наук, заведующий НИИ ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 20    г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д.6-8, тел.: 8(812)338-71-04, e-mail: [usovet@spb-gmu.ru](mailto:usovet@spb-gmu.ru)) в зале заседаний ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и на сайте [www.lspbgmu.ru](http://www.lspbgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20    г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



Марченко Валерий Николаевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [Соловьев С.К., 2020]. Распространенность СКВ существенно варьирует и составляет от 4 до 250 случаев на 100 тыс. взрослого населения [Bertsias G., 2010; Nasonov E., 2014; Rees F., 2016]. Среди пациентов с СКВ до 90% составляют женщины репродуктивного возраста [Мазуров В.И., 2009; Mina R., 2010], однако, по данным когортных исследований, заболевание может дебютировать и в более старшей возрастной группе – в 10-20% дебют СКВ приходится на возраст более 50 лет [Stefanidou S., 2013], при этом течение заболевания ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, который связан с коморбидными состояниями и высоким индексом повреждения внутренних органов [Tektonidou M.G., 2016]. Среди коморбидных заболеваний наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, патология почек и центральной нервной системы [Bichile T., 2014; Клюквина Н.Г., 2015]. Диагноз СКВ устанавливается на основании классификационных критериев SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012), включающих клинические симптомы и результаты иммунологических тестов [Pons-Estel G.J., 2014]. Однако в связи с неспецифичностью клинических проявлений СКВ, особенно на ранних стадиях заболевания («необъяснимая» лихорадка, боли в суставах, кожные высыпания, серозит, миозит, лимфоаденопатия и др.), верификация диагноза бывает существенно затруднена [Aberle T., 2017]. К основным иммунологическим маркерам СКВ относят антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, ядерному антигену Смита/Smith и ряд других, которые входят в число классификационных критериев СКВ, а также служат предикторами возникновения заболевания на доклинической стадии [Ананьева Л.П., 2019]. Вместе с тем АНФ может выявляться не только при СКВ, но и при некоторых других аутоиммунных заболеваниях, что требует поиска новых диагностических маркеров [Aringer M., 2019].

**Степень разработанности темы исследования.** В связи с неспецифичностью ранних симптомов СКВ продолжается поиск новых диагностических возможностей, в первую очередь, у лиц, позитивных по АНФ [Mosca M., 2019]. При наличии у пациентов неспецифических клинических и/или серологических признаков, характерных для СКВ, и отсутствии достоверных классификационных критериев СКВ широкое распространение получила модель вероятной СКВ [Bougn R.L., 2015]. Рядом автором вероятная СКВ рассматривается как вариант легкого течения заболевания с возможностью перехода в

клинически выраженную стадию [Bourn R.L., 2015]. Так, по данным А. Swaak (2001), вероятная СКВ в 20,5% прогрессирует до достоверной СКВ.

Ранняя диагностика СКВ часто является сложной задачей из-за различных состояний, имитирующих СКВ, включающих ранние стадии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, системная склеродермия, системные васкулиты и др.), а также ряда инфекционных и гематологических заболеваний [Mosca M., 2002; Vaz C.C., 2009]. В связи с этим наличие лабораторных предикторов СКВ могло бы существенно улучшить раннюю диагностику заболевания.

В основе патогенеза СКВ лежит образование антител к ядрам и отдельным компонентам собственных клеток с формированием циркулирующих иммунных комплексов, которые откладываются в базальной мембране кожи, в клубочках почек и других органах, вызывая иммуновоспалительное повреждение тканей [Choi M.Y., 2012; Fu S.M., 2017]. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов кожи (т.н. тест волчаночной полоски – ТВП) отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента вдоль базальной мембраны могут обнаруживаться как в пораженной коже, так и в непораженных ее участках, что является характерной особенностью СКВ, в то время как при исследовании неповрежденной кожи с помощью гистологических методов какие-либо изменения в эпидермисе и дерме обнаружить не удастся [Crowson A.N., 2009]. Кроме того, положительный ТВП при биопсии неповрежденных участков кожи может иметь диагностическое значение у пациентов с неубедительными клиническими и иммунологическими проявлениями СКВ [Zecevic R.D., 2006], а также прогностическое – более агрессивное течение заболевания с быстрым вовлечением почек, особенно если в дермоэпидермальном соединении обнаруживаются все три класса иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) [Reich A., 2011].

Согласно данным S. Akarsu и соавт. (2017), при сравнении отложений иммунореактантов в дермоэпидермальном соединении у пациентов с вероятной СКВ с кожно-слизистыми проявлениями и наличием АНФ количество выявляемых иммунореактантов было ниже, чем при развернутой СКВ. Вместе с тем, несмотря на наличие данных ряда исследований, до настоящего времени нет четко сформулированной точки зрения в отношении диагностической значимости данного теста при СКВ [Gangaram H.V., 2004; Mysorekar V.V., 2015].

С учетом того, что прогноз СКВ в значительной степени зависит от своевременной диагностики заболевания, а уменьшение временного интервала между началом болезни и установлением диагноза – это один из основных факторов, связанных с увеличением

выживаемости и улучшением качества жизни пациентов [Ананьева Л.П., 2019; Соловьев С.К., 2020], то становится очевидным, что поиск новых диагностических маркеров СКВ является актуальным направлением в научных исследованиях.

Учитывая вышеизложенное, изучение взаимосвязей между клинической картиной, лабораторными данными и характером отложений иммунореактантов в кожных биоптатах у больных СКВ, особенно на ранних стадиях заболевания, представляется своевременным и актуальным.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и данными иммунофлюоресцентного исследования биоптатов неповрежденной кожи у больных с развернутой, ранней и вероятной системной красной волчанкой.

**Задачи исследования:**

1. Оценить частоту и характер коморбидной патологии у больных с развернутой, ранней и вероятной системной красной волчанкой.
2. Проанализировать клинико-лабораторные показатели у больных с системной красной волчанкой на ранней стадии и вероятной волчанкой.
3. Исследовать взаимосвязи между клинико-лабораторными данными и результатами иммунофлюоресцентного исследования биоптатов неповрежденной кожи у пациентов с развернутой, ранней и вероятной системной красной волчанкой.
4. Провести сопоставление клинико-лабораторных показателей с видом и характером отложений иммунореактантов в кожных биоптатах у пациентов с достоверной и вероятной СКВ.
5. Оценить влияние 6-месячного курса гидроксихлорохина на клинические показатели у пациентов с вероятной СКВ в зависимости от результата теста волчаночной полоски.
6. Разработать алгоритм диагностики и ведения пациентов с вероятной системной красной волчанкой.

**Научная новизна.** Впервые проведено комплексное обследование пациентов с вероятной, ранней и развернутой СКВ с определением у них частоты и характера коморбидной патологии, а также исследованием иммунологических показателей, включающих тест волчаночной плоски (ТВП). В группе пациентов с вероятной СКВ выполнена оценка влияния 6-месячного курса гидроксихлорохина на клинические проявления этой формы заболевания.

Наряду с этим установлено наличие иммунологических нарушений у пациентов с вероятной СКВ уже на доклинической стадии заболевания, а также особенности вовлечения в патологический процесс различных органов и систем.

Доказано, что у пациентов с вероятной СКВ с исходно повышенным титром антител к дсДНК, более высоким индексом активности заболевания и наличием патологических иммунореактантов в непораженной коже чаще развивалась достоверная СКВ.

Разработан алгоритм диагностики и ведения пациентов с вероятной системной красной волчанкой.

**Теоретическая и практическая значимость.** В результате проведенного исследования у больных достоверной СКВ установлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией различных классов иммуноглобулинов и компонентов комплемента в биоптатах неповрежденной кожи с активностью заболевания по индексу SLEDAI 2K, титром АНФ, а также с кожными проявлениями СКВ, наличием миалгий, серозита, люпус-нефрита, сочетанном поражении кожи и почек и повышенным содержанием антител к дсДНК.

При наличии у пациентов с вероятной волчанкой положительного теста волчаночной полоски в 44% случаев наблюдалась трансформация в развернутую СКВ в течение последующих 6 месяцев наблюдения; у 25% пациентов с отрицательным тестом были диагностированы другие ревматические заболевания и синдромы (ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, синдром Рейно).

Установлено, что применение гидроксихлорохина в течение 6 месяцев у пациентов с вероятной СКВ в 37% случаев приводило к регрессу клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей.

Разработаны практические рекомендации для врачей-терапевтов и врачей-ревматологов по ведению больных с вероятной СКВ, в которых в качестве дополнительного диагностического теста рекомендовано проводить определение иммунореактантов – иммуноглобулинов А, М, G и компонентов комплемента C3 и C1q в биоптатах неповрежденной участков кожи иммунофлюоресцентным методом.

**Методология и методы исследования.** Для реализации поставленных задач были использованы методы одномоментного сравнительного когортного исследования с проспективным компонентом. Результаты проведенного исследования базируются на данных комплексного обследования 94 пациентов с подтвержденным диагнозом СКВ и вероятной волчанкой. Исследование выполнено на базе клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и СПб ГБУЗ «Клиническая

ревматологическая больница №25» в период с 2013 по 2019 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с развернутой и вероятной СКВ с одинаковой частотой наблюдались коморбидные заболевания сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, в то время как патология мочевыделительной системы и органов желудочно-кишечного тракта чаще встречалась у пациентов с развернутой СКВ.
2. У пациентов с вероятной СКВ наблюдалось малосимптомное клиническое течение заболевания с минимальными иммунологическими нарушениями и наличием менее четырех классификационных критериев SLICC 2012 г.
3. У больных с развернутой, ранней и вероятной СКВ установлена взаимосвязь между положительным тестом волчаночной полоски и активностью иммуновоспалительного процесса.
4. Установлены корреляционные взаимосвязи между видом и характером свечения отложений иммуноглобулинов класса А, М, G и компонентов комплемента C3, C1q в биоптатах неповрежденной кожи и поражением различных органов и систем у пациентов с достоверной и вероятной СКВ, а также титрами АНФ, антител к dsДНК и содержанием циркулирующих иммунных комплексов.
5. У больных с вероятной СКВ с положительным тестом волчаночной полоски на фоне приема гидроксихлорохина в 44% случаев наблюдалась трансформация в развернутую СКВ, в то время как у 50% пациентов с отрицательным результатом теста волчаночной полоски отмечен регресс клинической симптоматики и нормализация лабораторных показателей, а у 25% пациентов были диагностированы другие иммуновоспалительные ревматические заболевания и синдромы.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов исследования определяется достаточным количеством пациентов, разделенных на однородные группы, использованием современных методов исследования и корректным статистическим анализом полученных данных. Консультантом по статистической обработке материалов исследования была старший научный сотрудник учебно-методического отдела с центром информационных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» кандидат физико-математических наук С.И. Глухова.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-образовательном семинаре «Междисциплинарные проблемы ревматологии» (г. Санкт-Петербург, 2014 г.); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая медицина – 2018» (г. Санкт-Петербург, 2018 г.); на научно-практической конференции ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой «Ревматические и аутовоспалительные заболевания», посвященной 60-летию Института ревматологии (г. Москва, 2018 г.); на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); на XX Юбилейной школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой с международным участием (г. Москва, 2021). Первичная апробация диссертационной работы состоялась на заседании научной проблемной комиссии №2 «Внутренние болезни, другие терапевтические заболевания, восстановительная медицина» ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

**Личное участие автора в получении результатов.** Автором осуществлен анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации. Под руководством научного руководителя разработаны цель, задачи, методы и дизайн исследования. Диссертантом лично отобраны пациенты по теме исследования, проведено их клиническое обследование с анализом индексов активности, повреждения органов и систем, коморбидности и клинико-лабораторных данных больных достоверной СКВ, а также больных с вероятной СКВ до и спустя 6 месяцев после назначенной терапии. Диссертант самостоятельно курировал, проводил осмотр пациентов, оценивал результаты иммунофлюоресцентного исследования кожи у больных с развернутой, ранней и вероятной СКВ, оценивал эффективность проводимой терапии и проводил мониторинг. Полученные результаты были обобщены, статистически обработаны, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с данными литературы, что позволило обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением материалов и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 241 источник (29 отечественных и 212 иностранных авторов), а также приложения. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 15 рисунками.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** Всего обследовано 94 пациента, из которых у 56 была диагностирована СКВ согласно критериям SLICC 2012 г., у 38 был выставлен диагноз вероятной волчанки на основании повышенного титра АНФ и наличия менее 4-х классификационных критериев. Пациенты с достоверным диагнозом СКВ (n=56) в последующем были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с развернутой СКВ (n=25) – с характерной клинической картиной, системными проявлениями и получавшие на момент включения в исследование патогенетическую терапию, в т.ч. высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), иммуносупрессивные (микофенолата мофетил, метотрексат, азатиоприн) препараты и гидроксихлорохин. Вторую группу составили пациенты с ранней СКВ (n=31) – пациенты с впервые выявленной СКВ, не получавшие до включения в исследование патогенетической терапии (наивные пациенты). В группу пациентов с вероятной СКВ (n=38) вошли больные с титром АНФ 1:160 и более, а также наличием неспецифических клинических симптомов (субфебрилитет, общая слабость, артралгии, кожные изменения) и рядом иммунологических признаков, характерных для СКВ, но которых в сумме было менее четырех, что не позволяло диагностировать достоверную СКВ согласно классификационным критериям SLICC 2012 г. В этой группе анализировалась динамика клинической картины через 6 месяцев.

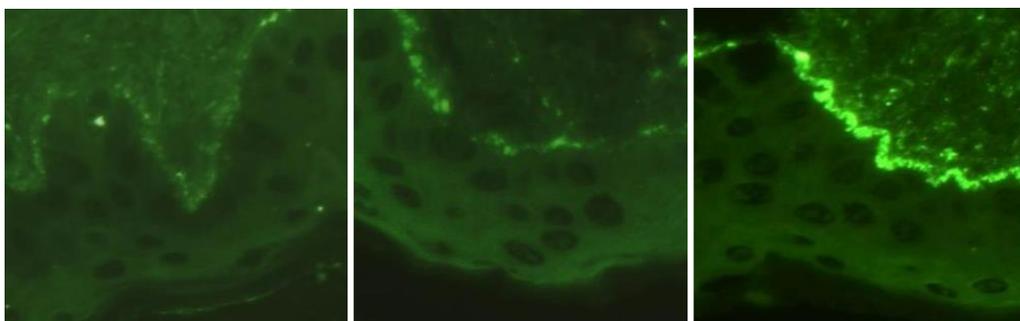
При отборе в исследование критериями исключения было состояние беременности и период грудного вскармливания, наличие сопутствующих хронических заболеваний сердца, печени, почек в стадии декомпенсации, онкопатологии, а также возраст пациентов младше 18 лет. Длительность заболевания оценивалась с момента дебюта и до включения пациента в исследование, а у пациентов с вероятной СКВ – с момента первого обращения к врачу по поводу появившихся жалоб. Степень активности СКВ, доза принимаемых ГКС и характер базисной терапии в критерии отбора пациентов не входили.

В рамках исследования пациентам проводился комплекс обследования, включавший клиничко-лабораторные и инструментальные методы диагностики, в т.ч. определение антител к двуспиральной ДНК, экстрагируемым ядерным антигенам,

кардиолипину класса IgM/IgG, волчаночного антикоагулянта, C3- и C4-компонентов комплемента, а также АНФ методом непрямой иммунофлюоресценции на линии стандартизированных человеческих эпителиальных клеток Нер-2. Положительный АНФ определялся при значениях титра равных или более 1:160.

Оценка активности СКВ проводилась с помощью индекса SLEDAI-2K, при сумме баллов более 6 заболевание расценивалось как активное. Проводилась оценка индекса повреждения SLICC/ACR Damage Index, характеризующего наличие потенциально необратимых поражений различных органов. Также оценивалось наличие и характер сопутствующей патологии внутренних органов, рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI), который представлял собой бальную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний.

Всем обследованным пациентам до назначения (в группах с ранней и вероятной СКВ) или изменения лекарственной терапии (в группе с развернутой СКВ) проводилась биопсия неповрежденного участка кожи в области верхней трети плеча (тест волчаночной полоски). Биопсия выполнялась методом инцизионной биопсии с помощью одноразового скальпеля, средний размер биоптата составлял 10×5×5 мм, фиксация препарата осуществлялась в течение 24-48 часов, затем образцы инкубировались с флуоресцентно-мечеными антителами против человеческого иммуноглобулина (IgG, IgM, IgA) и C3- и C1q-фракции комплемента (Mascaro J.M., 2015). Готовый препарат исследовали под флуоресцентным микроскопом. В случае положительного теста иммунореактанты обнаруживались в виде однородной светящейся полосы вдоль дермоэпидермального соединения, откуда тест и получил название – тест волчаночной полоски (рисунок1). Результаты ТВП регистрировались с учетом характера иммунных отложений (IgG, IgA, IgM, C3, C1q); вида отложений (мелкогранулярные/ гранулярные/ линейные); расположения иммунных отложений (в мелких сосудах дермы/ в сосочковом слое дермы/ вдоль базальной мембраны эпидермиса); интенсивности флуоресценции (от + до +++).



а)

б)

в)

**Рисунок 1.** Тест волчаночной полоски: интенсивность свечения IgM: а) слабое свечение (1+); б) умеренное свечение (2+); в) интенсивное свечение (3+).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью набора программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc7, США). Клинико-демографические данные пациентов, характер течения заболевания, морфологические параметры были представлены с помощью описательной статистики. Характер распределения данных оценивали графическим методом с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным, рассчитывались среднее арифметическое и стандартное отклонение и записывалось в виде ( $M \pm SD$ ). Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана с интерквартильным размахом и записывалось в виде  $Me [25\%;75\%]$ .

Для сравнения количественных данных между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни и параметрический критерий Стьюдента.

Для определения частоты встречаемости значений качественных показателей использовалось построение таблиц сопряженности. Рассчитывались частота встречаемости значений, процент встречаемости значений, кумулятивные частота и процент. Для уточнения наличия статистически значимой разницы между частотами проводился анализ четырехпольных таблиц с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Для определения взаимосвязей между количественными, а также между количественными и качественными бинарными показателями проводился корреляционный анализ. Анализ корреляций выполнялся с помощью метода Спирмена.

С целью поиска зависимостей исхода от величин различных показателей, а также для определения показателей-предикторов проводился анализ с использованием однофакторной логистической регрессии и представлением данных на графиках форест-плот.

Для сравнения подгрупп по частоте выявления факторов риска производился расчет отношения шансов (OR, англ. odds ratio) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Если доверительный интервал не включал 1, то есть оба значения границ были выше или ниже 1, делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом. При анализе результатов был использован порог статистической значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Общая характеристика обследованных групп.** Из 94 пациентов, включенных в исследование, 25 (27%) соответствовали развернутой картине заболевания, 31 (33%) составили группу с ранней СКВ, а 38 (40%) имели вероятную СКВ. Всего обследовано 83

(88%) женщины и 11 (22%) мужчин. Как показано в таблице 1 – во всех группах среди заболевших преобладали женщины молодого возраста, при этом в группе ранней СКВ доля мужчин составила 19,3%. При идентичном среднем возрасте у пациентов с развернутой СКВ длительность заболевания была достоверно выше и составила 2 [1,5;5] года по сравнению как с ранней – 0,6 [0,4; 1] года, так и с вероятной СКВ – 0,5 [0,5;1] года, ( $p<0,05$ ). Активность заболевания согласно индексу SLEDAI 2К между группами развернутой и ранней СКВ не имела различий и соответствовала умеренной и высокой степени активности ( $9,3\pm 6,7$  и  $9,0\pm 5,3$  баллов соответственно). Средний балл индекса активности SLEDAI 2К в группе вероятной СКВ составил  $4,3\pm 2,4$  балла, что было практически в 2 раза ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й групп ( $p<0,05$ ). Возраст дебюта заболевания между группами достоверно не отличался, однако у пациентов с вероятной СКВ данный показатель был несколько выше и составил  $37,1\pm 11,4$  лет.

**Таблица 1 – Общая характеристика обследованных групп пациентов (n=94)**

Показатели	Развернутая СКВ, n=25	Ранняя СКВ, n=31	Вероятная СКВ, n=38
Доля женщин, n (%)	23 (92%)	25 (80,7%)	35 (92,1%)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	38,6 $\pm$ 11,6	36,1 $\pm$ 10,4	38,1 $\pm$ 11,8
Длительность заболевания, годы, Me [25%; 75%]	2 [1,5; 5]*	0,6 [0,4; 1]*	0,5 [0,5; 1]*
Возраст дебюта заболевания, годы, M $\pm$ SD	34,4 $\pm$ 10,0	34,8 $\pm$ 10,1	37,1 $\pm$ 11,4
Активность СКВ по шкале SLEDAI 2К, баллы, M $\pm$ SD	9,3 $\pm$ 6,7*	9,0 $\pm$ 5,3*	4,3 $\pm$ 2,4*

Примечание: \*- $p<0,05$

**Коморбидная патология у обследованных групп пациентов.** Коморбидная патология была диагностирована у 74 (78,7%) обследованных пациентов. Как показано в таблице 2 – у пациентов с развернутой и ранней СКВ заболевания ЖКТ (хронический гастродуоденит, ГЭРБ, ЖКБ, хронический панкреатит, язвенная болезнь 12-перстной кишки) встречались в 60 и 58% случаев, что было достоверно чаще, чем у пациентов с вероятной СКВ (31,6%,  $p=0,03$  и  $p=0,03$  соответственно). По наличию патологии скелетно-мышечной системы (дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, артралгии, фибромиалгия) исследуемые группы достоверно не различались, однако скелетно-мышечные нарушения несколько чаще встречались у пациентов с развернутой

СКВ (40%), чем с ранней (19,4%) и вероятной СКВ (29%). Нарушения со стороны мочевыделительной системы, включая хроническую болезнь почек, хронический пиелонефрит, мочекаменную болезнь у пациентов с развернутой СКВ диагностировались достоверно чаще, чем при вероятной СКВ (у 32% и 7,8% соответственно,  $p=0,01$ ); в группе пациентов с ранней СКВ данные нарушения встречались чаще (22,6%) по сравнению с группой вероятной СКВ (7,8%), однако различие не достигало границы достоверности ( $p>0,05$ ). Установлено, что по наличию цереброваскулярных нарушений исследуемые группы не различались ( $p=0,07$ ), хотя у больных с развернутой СКВ данная патология встречалась несколько чаще (у 32%), чем у пациентов как с ранней СКВ (16%), так и вероятной СКВ (13,2%).

В группе пациентов с развернутой и ранней СКВ, в отличие от пациентов с вероятной СКВ, отмечался более высокий индекс коморбидности Чарлсона ( $p=0,001$  и  $p=0,006$ , соответственно) (таблица 2).

**Таблица 2 – Коморбидная патология у обследованных групп пациентов**

	Развернутая СКВ, n=25	Ранняя СКВ, n=31	Вероятная СКВ, n=38
Сердечно-сосудистая система, n (%)	5 (20%)	6 (19,4%)	5 (13,2%)
Дыхательная система, n (%)	2 (8%)	2 (6,5%)	1 (2,6%)
Центральная нервная система, n (%)	8 (32%)	5 (16%)	5 (13,2%)
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	15 (60%)*	18 (58%)*	12 (31,6%)*
Мочевыделительная система, n (%)	8 (32%)*	7 (22,6%)	3 (7,8%)*
Эндокринная система, n (%)	4 (16%)	4 (12,9%)	4 (10,5%)
Скелетно -мышечная система, n (%)	10 (40%)	6 (19,4%)	11 (29%)
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [25%; 75%]	1 [1; 3]*	1 [1; 2]*	0 [0; 2]*

Примечание: \*- $p<0,05$

Тенденцию к более частой встречаемости коморбидной патологии у больных с развернутой СКВ мы связываем как с более активным и длительным течением основного заболевания, так и с проводимой терапией с применением глюкокортикоидов, НПВП и

иммуносупрессантов. Таким образом, коморбидные состояния при СКВ являются достаточно актуальной проблемой, так как могут быть причиной как ограничений в назначении иммуносупрессивной терапии, так и отмены базисных препаратов.

### **Клинико-лабораторные особенности течения ранней и вероятной СКВ.**

Подавляющее большинство из 69 пациентов с ранней (n = 31) и вероятной СКВ (n = 38), не получавших ранее патогенетическую терапию, составляли женщины, средний возраст в группах равнялся  $36,1 \pm 10,4$  и  $38,1 \pm 11,8$  лет ( $p=0,46$ ). Вместе с тем в группе вероятной СКВ преобладали пациенты старше 50 лет – 9/38 (23,7%), в то время как только 3/31 (9,6%) пациентов с ранней СКВ находились в этом возрастном диапазоне ( $p=0,03$ ). Общая длительность заболевания в обеих группах составляла в среднем около 6 месяцев, верификация диагноза в течение первого года – у 22,6% и 21% соответственно. Среднее значение индекса активности SLEDAI 2K было в 2 раза выше в группе ранней СКВ ( $9,0 \pm 5,3$  против  $4,3 \pm 2,4$  у пациентов с вероятной волчанкой;  $p < 0,0001$ ) (таблица 3).

**Таблица 3 – Клинико-лабораторные особенности ранней и вероятной СКВ**

Показатели	Ранняя СКВ (n=31)	Вероятная СКВ (n=38)	p
Общее число критериев SLICC, M±σ	5,1±1,4	2,6±0,6	<0,0001
Число клинических критериев SLICC, M±σ	2,7±1,1	1,1±0,6	<0,0001
Число иммунологических критериев SLICC, M±σ	2,4±0,8	1,5±0,6	<0,0001
Индекс активности SLEDAI, M±σ	9,0±5,3	4,3±2,4	<0,0001
Острое поражение кожи, n (%)	20 (64,5%)	12 (31,6%)	0,0145
Хроническая кожная волчанка, n (%)	3 (9,7%)	1 (2,6%)	0,21
Язвы слизистой полости рта, n (%)	8 (25,8%)	0 (0)	0,00087
Лейкопения, n (%)	13 (41,9%)	2 (5,3%)	0,0002
Тромбоцитопения, n (%)	8 (25,8%)	2 (5,3%)	0,015
Анти-дсДНК, n (%)	22 (71%)	10 (26,3%)	0,0002
Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (Ro, La, Sm, РНП-Sm), n (%)	15 (48,4%)	5 (13,2%)	0,03

Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с вероятной волчанкой были усталость (общая слабость) – в 57,9% случаев, артрит, синовит и артралгии – в 50% случаев, поражение кожи – в 34,2% случаев, а также проявления геморрагического васкулита и капиллярита. Гематологические нарушения (в т.ч. 2-х ростковые цитопении) значительно чаще встречались при ранней СКВ – у 13/31 пациентов (41,9%) против 4/38 пациентов (10,5%) в группе вероятной СКВ, при этом частота встречаемости лейкопении в первой группе составила 41,9%, а во второй – только 5,3% ( $p=0,0002$ ), тромбоцитопении – в 25,8% и у 5,3% случаев соответственно ( $p=0,015$ ).

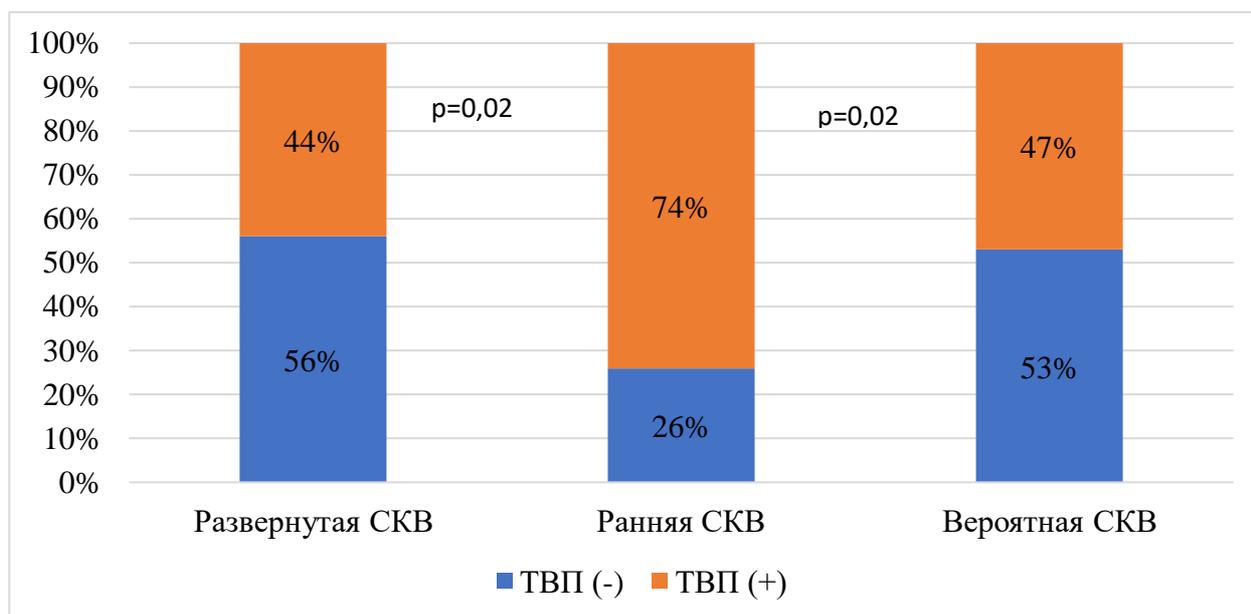
Титр АНФ у пациентов обеих группах равнялся или был выше 1:160. Позитивность по АНФ была основной причиной направления пациентов с «неясным» диагнозом на консультацию к специалисту. Наряду с АНФ, у больных с вероятной СКВ обнаруживались повышенные титры антител к двуспиральной ДНК (у 26,3% больных), к кардиолипину классов IgM/IgG (у 15,8%), антител к экстрагируемым ядерным антигенам (Ro/SS-A, La/SS-B, Sm, РНП-Sm) – у 13,2%, повышение содержания ЦИК (у 26,3%) и гипокомплементемия (у 13,2%).

С применением статистического метода Пирсона хи-квадрат мы выполнили сравнение клинико-лабораторных показателей у пациентов с ранней СКВ и вероятной СКВ. Согласно результатам полученного Forest-plot графика, для ранней СКВ было характерно подострое течение (ОШ=20, 95% ДИ 2,4-169), высокая иммуновоспалительная активность (ОШ=32,5, 95% ДИ 1,8-585), появление язвенных дефектов на слизистой полости рта (ОШ=27,8, 95% ДИ 1,5-505), лейкопения (ОШ=13, 95% ДИ 2,6-63,9), тромбоцитопения (ОШ=6,3-32,1, 95% ДИ 1,2-32,1) а также наличие лихорадки (ОШ=19,6, 95% ДИ 1-363,8), в то время как у пациентов с вероятной СКВ наблюдалось малосимптомное хроническое течение заболевания (ОШ=0,049, 95% ДИ 0,006-0,4) с низкой активностью иммуновоспалительного процесса (ОШ=0,2, 95% ДИ 0,07-0,6).

Таким образом, «стертая» клиническая симптоматика при вероятной СКВ, а также отсутствие положительных результатов специфических иммунологических тестов представляют объективные диагностические трудности, что требует поиска новых дополнительных информативных методов, одним из которых может являться тест волчаночной полоски – метод прямой иммунофлюоресценции, применяемый для обнаружения иммуноглобулинов и факторов компонентов комплемента в биоптатах кожи.

**Тест-волчаночной полоски в группах исследования.** Тест волчаночной полоски (ТВП) был выполнен всем 94 пациентам, включенных в исследование. Анализ результатов показал, что наиболее часто (в 74% случаев) тест был положительным у больных с ранней

СКВ, в то время как у пациентов с развернутой и вероятной СКВ – в 44% и 47% случаев соответственно (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Результаты теста волчаночной полоски ТВП у пациентов исследуемых групп

Для изучения причин этих различий мы провели более детальный анализ клинико-иммунологических характеристик исследуемых групп. Более низкую выявляемость иммунореактантов у больных с развернутой СКВ мы связываем с проводимой терапией – 84% из них до включения в исследование получали глюкокортикоиды, 40% – иммуносупрессивные препараты (метотрексат, микофенолата мофетил, азатиоприн), 64% – гидроксихлорохин (плаквенил), 36% больным проводилась пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана, 12% – эфферентная терапия (плазмаферез), двум (8%) пациентам – терапия генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб.

Установлена ассоциация положительного результата ТВП с активностью заболевания по данным индекса SLEDAI 2K: медиана у пациентов с развернутой СКВ при ТВП (+) составила 14 [8; 16] по сравнению с ТВП (-) – 6 [2; 8],  $p=0,002$ ; у пациентов с ранней СКВ – 9 [6;14] и 4,5 [4;6] соответственно ( $p=0,001$ ); у пациентов с вероятной СКВ – 6 [4;7] и 4 [2;4] соответственно ( $p=0,008$ ).

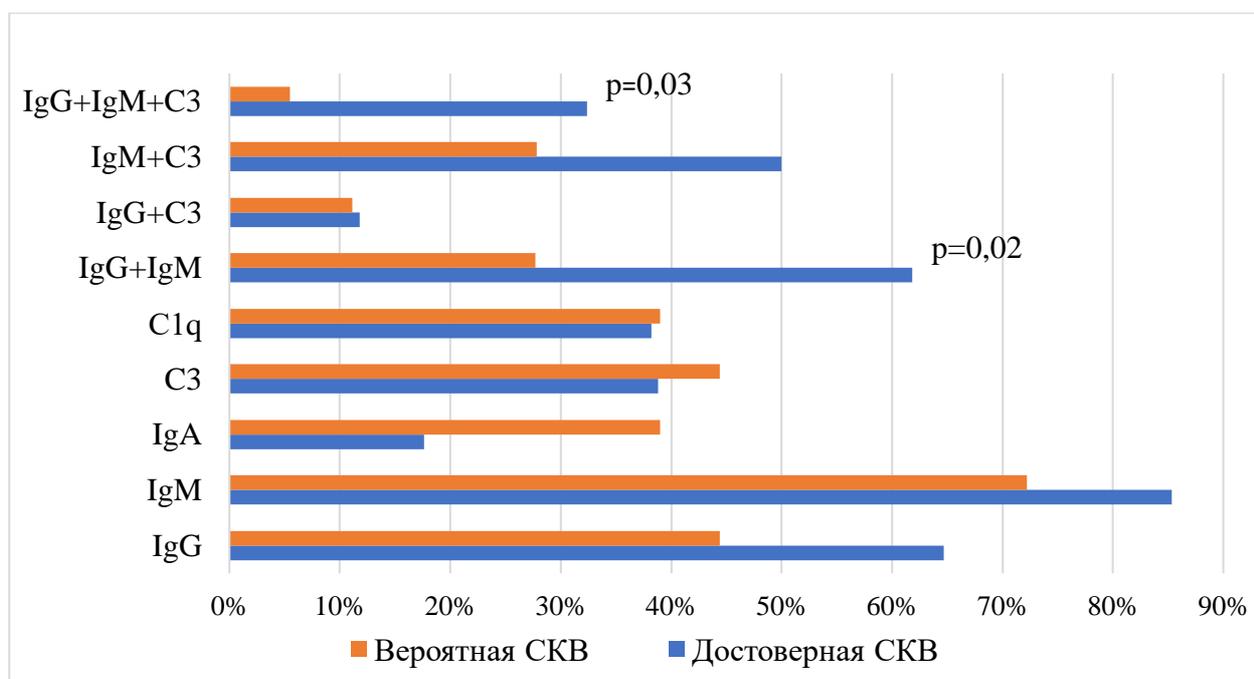
В группе пациентов с вероятной волчанкой положительный ТВП определялся у 18 (47,4%) пациентов. У пациентов с положительным ТВП наблюдалось большее количество классификационных критериев SLICC, а также чаще встречались высокие титры АНФ (у 83,3% против 50% соответственно,  $p=0,03$ ). При статистическом анализе клинико-лабораторных показателей и данных иммунофлюоресцентного исследования кожных

биоптатов у пациентов с вероятной СКВ ( $n = 38$ ) установлена прямая корреляционная зависимость между положительным ТВП и наличием 3-х диагностических критериев SLICC ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ); отложением IgM в ДЭС и умеренной активностью СКВ ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ), фотосенсибилизацией ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ); отложением C3-компонента комплемента в ДЭС и наличием дискоидных кожных высыпаний ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ ), тромбоцитопенией ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ); отложением C1q-компонента комплемента в ДЭС и повышенным содержанием антител к дсДНК ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ).

С целью изучения частоты встречаемости и характера иммунореактантов в биоптате неповрежденной кожи мы провели анализ данных изучаемых 3-х групп пациентов, а также в объединенной группе с достоверной СКВ ( $n = 56$ ). Группа была представлена в основном женщинами (86%) в возрасте  $37,3 \pm 10,9$  лет с высокой клинико-лабораторной активностью по индексу SLEDAI 2K и повышенным титром анти-дсДНК (медиана  $39,5 [14,3; 131,6]$ ). Тест волчаночной полосы у 34 (60,7%) больных данной группы определялся положительным ( $p=0,023$ ). Установлена взаимосвязь между положительным ТВП и активностью заболевания по данным SLEDAI-2K ( $p=0,001$ ), а также повышенным титром антител к дсДНК ( $p=0,001$ ) по сравнению с ТВП (-). При наличии острого поражения кожи ТВП чаще был положительным, чем отрицательным (в 55,9% и 13,6% случаев соответственно;  $p=0,002$ ). У больных с достоверной СКВ установлено наличие прямой корреляционной связи между отложением иммунореактантов в каждом биоптате и степенью активности СКВ по индексу SLEDAI 2K ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ), а также общим количеством диагностических критериев SLICC ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ). Установлена прямая корреляционная зависимость между положительным ТВП и острым поражением кожи ( $r=0,42$ ;  $p=0,002$ ), явлениями серозита ( $r=0,3$ ;  $p=0,023$ ), люпус-нефритом ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), сочетанным поражении кожи и почек ( $r=0,3$ ;  $p=0,036$ ), миалгиями ( $r=0,3$ ;  $p=0,036$ ), повышенным содержанием антител к дсДНК ( $r=0,39$ ;  $p=0,006$ ) и обратная корреляция с наличием «сухого» синдрома ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ).

#### **Характер иммунных отложений в биоптатах кожи у обследованных пациентов.**

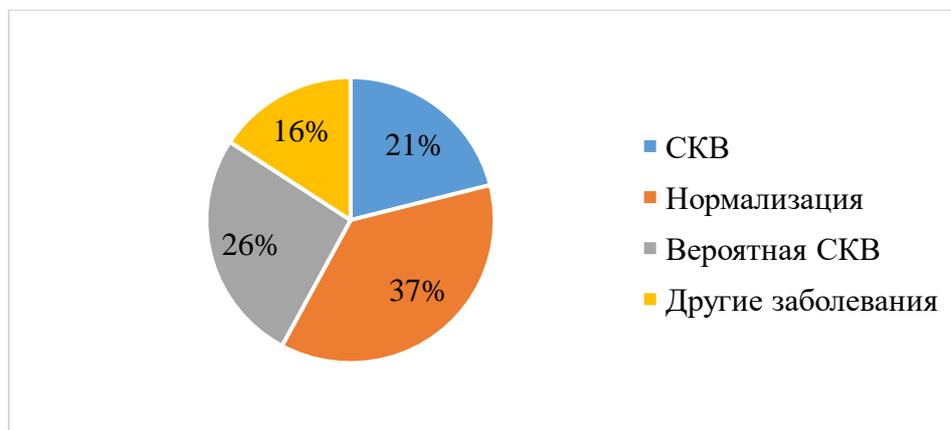
С учетом полученных данных мы провели сравнительный анализ характера выявляемых иммунореактантов в группах с достоверной ( $n=34$ ) и вероятной СКВ ( $n=18$ ) у пациентов с положительным иммунофлюоресцентным тестом. Установлено, что сочетание иммунореактантов (IgM+IgG) чаще выявлялось в группе достоверной по сравнению с вероятной СКВ (у 61,8% против 27,7% соответственно,  $p=0,02$ ). Такая же тенденция прослеживалась и в отношении выявления сочетания (IgM+IgG+C3) (32,4% и 5,5%,  $p=0,03$ ) (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Частота встречаемости различных иммунореактантов и их сочетаний в кожных биоптатах у исследуемых групп пациентов

**Мониторинг больных с вероятной СКВ.** Согласно дизайна проводимого исследования, всем пациентам после установления диагноза «вероятная» СКВ ( $n = 38$ ) при отсутствии противопоказаний был назначен гидроксихлорохин (плаквенил) в дозе 400 мг/сут с учетом действующих клинических рекомендаций. При контрольном обследовании пациентов с вероятной СКВ через 6 месяцев на основании полученных клинико-лабораторных данных и результатов инструментального обследования мы установили, что у 8 (21%) из них произошла трансформация в раннюю СКВ, у 14 (37%) наблюдалась регрессия клинических симптомов и нормализация лабораторных показателей, положительные иммунологические тесты без каких-либо клинических проявлений сохранялись у 10 (26%) пациентов, у 6 (16%) на протяжении этого периода были диагностированы другие заболевания – ревматоидный артрит (у 3 пациентов), болезнь Шегрена (у 1 пациента), синдром Рейно (у 1 пациента) и саркоидоз легких (у 1 пациента).

Также был выполнен анализ исхода вероятной СКВ у обследованных пациентов через 6 месяцев приема ГХ с учетом предшествующего результата ТВП. Установлено, что трансформация в достоверную СКВ наблюдалась только у больных с положительным ТВП. Полное купирование клинической симптоматики и нормализация лабораторных показателей чаще наблюдалась в группе пациентов с отрицательным ТВП – в 50% случаев против 22% при положительном ТВП ( $p < 0,05$ ); такая же тенденция прослеживалась и у пациентов, у которых были диагностированы другие ИВРЗ – у 25% из них тест был отрицательным и у 6% – положительным ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Динамика клинической картины у пациентов с вероятной СКВ (n=38) на фоне приема гидроксихлорохина

Пациентов с вероятной волчанкой, у которых в течение 6 месяцев наблюдения наблюдалась трансформация в развернутую клиническую картину заболевания (n = 8), мы объединили с группой ранней СКВ (n = 31) и их показатели сравнили с данными пациентов с вероятной волчанкой (n=30). Анализ полученных результатов с применением метода логистической регрессии позволил установить признаки, которые ассоциировались с ранней стадией СКВ: наличие 3-х и более критериев SLICC (ОШ 53,4, 95% ДИ 3-951), иммуновоспалительная активность SLEDAI 2К более 4 баллов (ОШ=4, 95% ДИ 3,4-33), титр АНФ более 1:160 (ОШ=3, 95% ДИ 1-9,1), повышение анти-дсДНК более 25 МЕ/мл (ОШ=8,9, 95% ДИ 2,8-28,5), наличие гематологических нарушений (ОШ=10, 95% ДИ 2,3-51,9), положительный ТВП (ОШ=7,7, 95% ДИ 2,6-23), наличие отложений IgG (ОШ=5,6, 95% ДИ 1,6-19) и IgM (ОШ=3,4, 95% ДИ 1,2-9,2), а также выявление более одного иммунореактанта (ОШ=7,7, 95% ДИ 2,6-23) при иммунофлюоресцентном исследовании кожных биоптатов.

Таким образом, проведенный анализ данных литературы и результаты собственного исследования подтверждают точку зрения о том, что наиболее частой инициальной характеристикой вероятной («неполной») СКВ является АНФ-позитивность. У пациентов со «случайно» выявленным положительным результатом АНФ в титре 1:160 и выше и неспецифическими симптомами (артралгии, миалгии, необъяснимая усталость и др.) необходимо обратить особое внимание на потенциальные факторы риска развития СКВ (возраст, пол, семейный анамнез СКВ и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний, инсоляция, бессимптомное повышение уровня антител и др.) и провести детальное клиническое обследование с выполнением ряда рутинных лабораторных (общий анализ крови, С-реактивный белок, АЛТ, АСТ, креатинин, анализ мочи) и иммунологических тестов (определение антител к экстрагируемым ядерным антигенам,

скрининг на анти-дсДНК и антифосфолипидные антитела, определение ЦИК, С3-, С4-компонентов комплемента и др.) (рисунок 5).

С целью проведения дифференциальной диагностики показано также выполнение теста волчаночной полоски, который может являться дополнительным диагностическим методом у пациентов с вероятной волчанкой, особенно при наличии в биоптатах кожи отложений IgG и/или IgM, а также при выявлении более одного иммунореактанта.

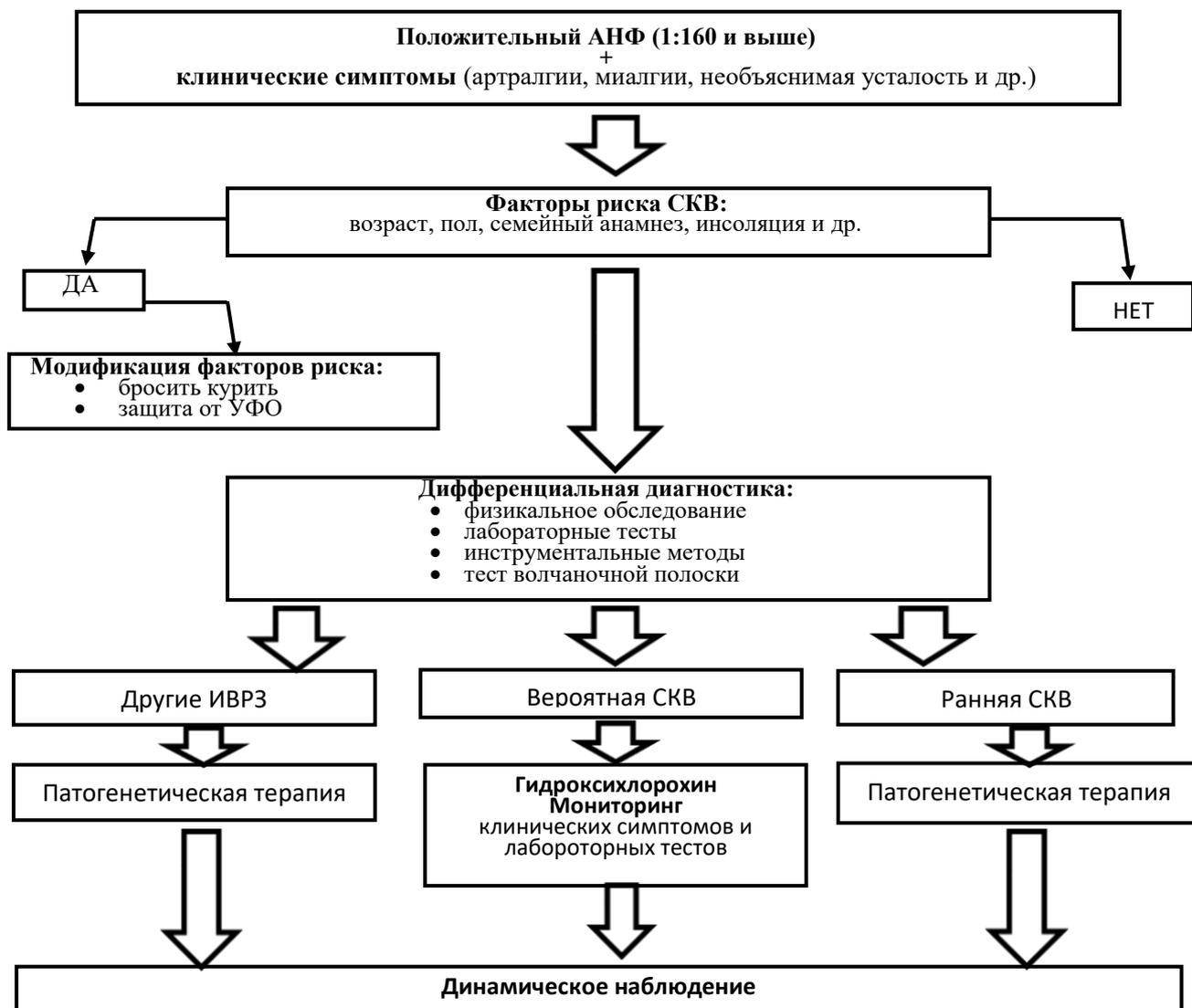


Рисунок 5. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с вероятной системной

Представленный алгоритм диагностики и ведения пациентов с вероятной СКВ был апробирован в реальной клинической практике и показал свою информативность. В частности, мониторинг состояния пациентов позволяет определить тех из них, у которых существует высокая вероятность «перехода» в достоверную СКВ (развитие артритов, кожных симптомов, нарастание титра АНФ, появление антител к дсДНК, Sm-антигену и др.). При этом вероятная волчанка потенциально может быть «окном возможности» для

своевременных терапевтических интервенций с целью уменьшения бремени болезни и, возможно, предотвращения ее развития и прогрессирования. Мы надеемся, что дальнейшие научные исследования в области изучения патогенетических особенностей доклинической и вероятной волчанки позволят установить ключевые факторы риска их трансформации СКВ и разработать стратегию первичной профилактики заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов с достоверной системной красной волчанкой, в отличие от пациентов с вероятной СКВ, отмечался более высокий индекс коморбидности Чарлсона.

2. У пациентов с ранней СКВ наблюдалось подострое течение заболевания с высокой клинико-иммунологической активностью (индекс SLEDAI 2K  $9,0 \pm 5,3$  баллов), частым поражением кожи (в 74,2% случаев), суставов (в 61,3% случаев), слизистой полости рта (в 25,8% случаев), а также гематологическими и иммунологическими нарушениями, в то время как у пациентов с вероятной волчанкой заболевание протекало клинически малосимптомно (индекс SLICC  $2,6 \pm 0,6$  баллов) с низкой активностью иммуновоспалительного процесса (индекс SLEDAI 2K  $4,3 \pm 2,4$  баллов).

3. В группе больных с доказанной СКВ ( $n = 56$ ) выявлена прямая корреляционная зависимость между положительным тестом волчаночной полоски и активностью заболевания ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ), острым поражением кожи ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ), серозитом ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ), люпус-нефритом ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ), сочетанным поражением кожи и почек ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ), а также уровнем антител к двуспиральной ДНК ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ) и обратная корреляция с наличием «сухого» синдрома ( $r= -0,44$ ;  $p<0,05$ ).

4. У пациентов с вероятной СКВ установлена взаимосвязь между положительным тестом волчаночной полоски и наличием трех диагностических критериев SLICC ( $p=0,003$ ); активностью заболевания ( $p=0,008$ ) и титром АНФ более 1:160 ( $p=0,008$ ).

5. У больных с вероятной волчанкой и положительным тестом волчаночной полоски на фоне приема гидроксихлорохина в 44% случаев наблюдалась трансформация в развернутую системную красную волчанку, в то время как у 50% пациентов с отрицательным результатом теста отмечался регресс клинической симптоматики и нормализация лабораторных показателей, а у 25% были диагностированы другие иммуновоспалительные ревматические заболевания и синдромы.

6. Признаками, ассоциирующимися с ранней стадией СКВ, являются: наличие 3-х и более критериев SLICC (ОШ 53,4, 95% ДИ 3-951), иммуновоспалительная активность SLEDAI 2K более 4 баллов (ОШ=4, 95% ДИ 3,4-33), титр АНФ более 1:160 (ОШ=3, 95% ДИ 1-9,1), повышение анти-дсДНК более 25 МЕ/мл (ОШ=8,9, 95% ДИ 2,8-28,5), наличие

гематологических нарушений (ОШ=10, 95% ДИ 2,3-51,9), положительный ТВП (ОШ=7,7, 95% ДИ 2,6-23), наличие отложений IgG (ОШ=5,6, 95% ДИ 1,6-19) и IgM (ОШ=3,4, 95% ДИ 1,2-9,2), а также выявление более одного иммунореактанта (ОШ=7,7, 95% ДИ 2,6-23) при иммунофлюоресцентном исследовании кожных биоптатов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с подозрением на системную красную волчанку в качестве дополнительного диагностического теста рекомендовано выполнять биопсию кожи наружной поверхности плеча с последующим иммунофлюоресцентным исследованием биоптатов с определением вида и характера иммунореактантов – тест волчаночной полоски. Положительный результат теста в 74% случаев позволяет подтвердить диагноз ранней СКВ.

2. При выявлении у пациентов антинуклеарного фактора в титре 1:160 и выше без специфических клинических и иммунологических признаков СКВ необходимо изучить возможные факторы риска заболевания, а также провести дифференциальную диагностику с выполнением теста волчаночной полоски согласно представленного алгоритма (рис.5).

3. При диагностировании вероятной СКВ всем пациентам показано назначение плаквенила в дозе 200 мг 2 раза в сутки с мониторингом клинических симптомов и лабораторных тестов; кратность врачебных осмотров зависит от динамики иммуновоспалительного процесса.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Трофимов, Е.А. Поражение легких и вещества головного мозга у пациентки с вторичным антифосфолипидным синдромом (клинико- лучевое наблюдение) / Е.А. Трофимов., Я.А. Лейнеман, В.А. Лила // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2014. –Т.6, №2. – С. 80-86.
2. Лила, В.А. Особенности клинической картины системной красной волчанки в условиях современной тактики ведения больных / В.А. Лила, В.И. Мазуров // *Материалы III Всероссийского межрегионального Конгресса «Балтийский Медицинский Форум».* СПб, 2014. — С.12-13.
3. Лила, В.А. Сопоставление иммунологических маркеров системной красной волчанки с результатами тест-волчаночной полоски у больных системной красной волчанкой и волчаночно-подобным синдромом / В.А. Лила, В.И. Мазуров // *Материалы III Всероссийского межрегионального Конгресса «Балтийский Медицинский Форум».* – СПб, 2014. – С.14.

4. Ли́ла, В.А. Клинические особенности дебюта системной красной волчанки / В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров // Материалы XIV Северо-Западной научно- практической конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2014». – СПб, 2014. – С. 67-69.
5. Ли́ла, В.А. Результаты теста волчаночной полосы у больных системной красной волчанкой и волчаночно-подобным синдромом и их взаимосвязь с иммунологическими маркерами крови / В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров // Материалы XIV Северо-Западной научно-практической конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2014». – СПб, 2014. – С.70-71.
6. *Ли́ла, А.М. Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии / А.М. Ли́ла, Е.А. Трофимов, В.А. Ли́ла // Современная ревматология. – 2015. – Т.9, №3. – С. 43-47.*
7. *Ли́ла, А.М. Социальная значимость и экономические последствия ревматических болезней / А.М. Ли́ла, В.А. Ли́ла // Гигиена и Санитария. – 2017. – Т.96, №4. – С. 387-392.*
8. *Ли́ла, В.А. Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки / В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, А.Н. Мошникова // Современная ревматология. – 2018. – Т.12, №3. – С. 34-39.*
9. Ли́ла, В.А. Значение тест-волчаночной полосы в диагностике системной красной волчанки / В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров, С.В. Лапин, А.Н. Мошникова // Профилактическая медицина-2018: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием под ред. д-ра мед. наук, проф. С.А. Сайганова. – СПб. – 2018. – Ч.2. – С.19-23.
10. Ли́ла, В.А. Результаты теста волчаночной полосы у больных системной красной волчанкой и «неполной» волчанкой / В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров // Научно-практическая ревматология: тезисы IV Евразийского конгресса ревматологов. – Москва. – 2018. – Т.56, №3, прил.2. – С.51.
11. *Ли́ла, В.А. Клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с различными вариантами течения системной красной волчанки / В.А. Ли́ла // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, №1. – С. 26-31.*
12. *Ли́ла, В.А. Профиль иммунологических маркеров в биоптатах кожи у пациентов с вероятной и достоверной системной красной волчанкой / В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2021. – Т.13, №1. – С.39-48.*

**Список сокращений**

- Анти-РНП — антитела к рибонуклеопротеину  
Анти-Ro/La — антитела к цитоплазматическому антигену Ro, La  
Анти-Sm — антитела к антигену Smith  
АНФ — антинуклеарный фактор  
ГК — глюкокортикостероиды  
ГХ — гидроксихлорохин  
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДЭС — дермозэпидермальное соединение  
ЖКБ — желчнокаменная болезнь  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИВРЗ — иммуновоспалительные ревматические заболевания  
РФ — ревматоидный фактор  
СКВ — системная красная волчанка  
ТВП — тест волчаночной полоски  
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы  
SLEDAI 2K — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000  
SLICC 2012 — Systemic Lupus International Collaborating Clinics