

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ДУБАС ВІТАЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ**

УДК: 616.5-002.525.2-071-085-036

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ  
ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ  
ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТІВ**

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії PhD

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В.В. Дубас

**Наукові керівники:** Яременко Олег Борисович, доктор медичних наук,  
професор; Проценко Галина Олександрівна, доктор медичних наук, професор

## АНОТАЦІЯ

*Дубас В.В.* Удосконалення діагностики та лікування системного червоного вовчака на основі аналізу перебігу захворювання та клініко-лабораторних характеристик пацієнтів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2024.

Дисертація присвячена дослідженню перебігу системного червоного вовчака (СЧВ) з метою підвищення ефективності діагностики та лікування цього захворювання. В основну частину дослідження включено 160 пацієнтів (135 жінок та 25 чоловіків; співвідношення статей 5,4:1), що проходили стаціонарне та амбулаторне лікування у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» в період з 2011 по 2023 рік. Діагноз СЧВ встановлювали згідно з актуальними на момент курації пацієнтів критеріями: Американського коледжу ревматології (1982, оновлені 1997), Міжнародної співпраці клінік системного червоного вовчака (2012) або Американського коледжу ревматології / Європейської антиревматичної ліги (2019). Активність захворювання визначали за індексом SELENA-SLEDAI (1-5 балів – низька активність; 6-10 – помірна активність; >10 – висока активність).

Було проведено ретроспективний аналіз медичної документації 115 пацієнтів, які проходили лікування у 2011-2019 роках. У кожного пацієнта оцінювали демографічні, клінічні та рутинні лабораторно-інструментальні показники, вивчали процес діагностичного пошуку, ефективність та переносимість терапії. Показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) враховували лише в разі їх дослідження методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (58 пацієнтів), аваскулярний некроз голівки

стегнової кістки (АНГСК) діагностували при підтвердженні за допомогою МРТ (13 пацієнтів). Також проводили проспективне спостереження за 45 пацієнтами, які проходили лікування за час виконання роботи (2020-2023 роки). На додаток до вищеперерахованих показників у пацієнтів з проспективної частини дослідження було проведено анкетування за опитувальником Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire – SF-36 (рекомендований Міжнародним центром дослідження якості життя з адаптованим українським перекладом) для оцінки рівня показників якості життя та виконано забір венозної крові для подальшого дослідження потенційних лабораторних маркерів активності СЧВ (38 зразків від 32 пацієнтів; забір крові повторно здійснювався з інтервалом не менше 6 місяців за умови значної динаміки клінічних проявів та лабораторної активності захворювання). Сформовано контрольні групи з практично здорових осіб, яких проанкетовано за опитувальником SF-36 (30 осіб) та яким здійснено забір венозної крові (14 осіб). Методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали сироватковий рівень васкулярного ендотеліального фактору росту А (VEGF-A), його розчинного рецептора 1 типу (sVEGFR-1) та ендотеліну-1 (ЕТ-1) за допомогою наборів реагентів «Invitrogen» (США), а також рівень інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) (тест-системи «FineTest», Китай). Облік здійснювали на імуноферментному аналізаторі «IEMSLabSystems» (Фінляндія). Концентрацію сироваткового амілоїду А (САА) та феритину визначали за допомогою імунофлуоресцентного методу (тест-системи «Finescare», Китай). Для оцінки взаємозв'язків між наявністю та рівнем ревматоїдного фактору (РФ) у сироватці крові і клініко-лабораторними характеристиками хворих в дослідження додатково було включено 85 пацієнтів, які перебували під амбулаторним та стаціонарним наглядом співробітників кафедри внутрішньої медицини №3 (до 2011 р. – кафедри внутрішньої медицини №2) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на базі двох ревматологічних клінік (в Олександрівській клінічній лікарні та в клінічній міській лікарні №3 міста Києва) в період з 1994 по 2023 рік. Хворим, у яких визначали рівень РФ, активність захворювання

перерахована також за шкалою SLEDAI-2k з метою стандартизації цього параметру серед пацієнтів різних центрів.

В ході проведення дослідження встановлено, що вік пацієнтів на момент дебюту СЧВ становив 27,5 (20;35) року за відсутності значущої різниці між жінками та чоловіками (27 (19;36) та 29 (21;33) року відповідно). Середній час відтермінування встановлення діагнозу становив  $2,45 \pm 0,34$  року. Найпоширенішими проявами в дебюті СЧВ були суглобовий синдром (58,8%), лихоманка (40,6%), шкірний висип (39,4%), люпус-нефрит (13,1%), серозит (9,4%), ураження м'язів (7,5%) та гематологічні прояви (6,9%). При порівнянні часу відтермінування встановлення діагнозу серед пацієнтів з наявністю/відсутністю кожного конкретного клінічного прояву в дебюті захворювання виявлено, що діагноз СЧВ встановлювався достовірно раніше за наявності ураження нирок (0,5 (0,18-0,5) проти 1,0 (0,5-2,83) року,  $p=0,004$ ), лихоманки (0,5 (0,25-1,84) проти 1,18 (0,5-3,0) року,  $p=0,005$ ), та гематологічних проявів (0,18 (0,08-0,5) проти 1,0 (0,5-2,83) року,  $p<0,001$ ), ніж за їх відсутності. Наявність інших клінічних проявів достовірно не впливала на тривалість відтермінування встановлення діагнозу.

Ймовірний провокуючий фактор дебюту СЧВ (інфекційні захворювання, вакцинація, надмірна інсоляція, вагітність, прийом медикаментів, психоемоційний стрес) було зафіксовано у 37 пацієнтів (23,1%). Достовірної різниці у часі відтермінування встановлення діагнозу серед груп пацієнтів з наявним/відсутнім провокуючим фактором виявлено не було (0,83 (0,31-2,0) проти 0,96 (0,5-2,5) року,  $p=0,404$ ).

При порівнянні часу відтермінування встановлення діагнозу у вікових категоріях до 20 років, 20-40 та більше 40 років встановлено, що у третій групі цей показник є достовірно вищим (1,96 (1,18-4) року) порівняно з першою (0,5 (0,25-2) року) та другою групами (0,63 (0,42-2) року) ( $p=0,01$ ). Отримані результати свідчать про недостатню ефективність діагностики СЧВ у віковій категорії старше 40 років та, відповідно, необхідність посилення

настороженості лікарів щодо цього захворювання у осіб середнього та пенсійного віку.

Хоча б один хибний діагноз встановлювався 87 пацієнтам (54,4%). При порівнянні часу відтермінування встановлення діагнозу серед пацієнтів, яким встановлювалися чи не встановлювалися хибні діагнози, виявлено, що у першій групі цей показник є достовірно вищим (1,84 (0,54-4) проти 0,5 (0,25-1) року, ( $p < 0,001$ )). Найчастішими хибними діагнозами були ревматоїдний артрит (16,2%), реактивний артрит (12,0%), плеврит (6,8%), гломерулонефрит (6,0%), пієлонефрит (5,1%), пневмонія (5,1%).

Розподіл пацієнтів за часом відтермінування встановлення діагнозу був таким: до 1 року – 57,5%; 1-2 роки – 16,9%; 2-3 роки – 8,1%; більше 3 років – 17,5%. Серед пацієнтів із затримкою встановлення діагнозу більше 3 років спостерігалася така клінічна картина:

- у 20 пацієнтів протягом тривалого часу основними проявами були артралгії чи артрит; у 7 з них встановлено діагноз «ревматоїдний артрит» та призначено базисну терапію;
- у 5 пацієнтів домінантним симптомом протягом тривалого часу був шкірний висип;
- 1 пацієнту було встановлено діагноз первинного антифосфоліпідного синдрому;
- у 1 пацієнтки відмічалися рецидивні тромбози вен нижніх кінцівок, гостре порушення мозкового кровообігу, а діагноз СЧВ із вторинним антифосфоліпідним синдромом встановлено через 6 років (після приєднання ураження нирок);
- 1 пацієнтку протягом 5 років турбували шкірний висип за типом «метелика», фотосенсибілізація та виразки в ротовій порожнині, але остаточний діагноз встановлено лише після приєднання артриту та панцитопенії.

Наступним етапом роботи було проаналізовано ефективність та переносимість хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів

(ХМАРП). Середня тривалість прийому кожного з препаратів до відміни з будь-якої причини або припинення спостереження за пацієнтом була такою (в місяцях): гідроксихлорохін (ГХХ) – 33,3, метотрексат (МТ) – 20,0, азатіоприн (АЗА) – 30,2, мофетилу мікофенолат (ММФ) – 36,2, циклофосфамід (ЦФ) – 5,4 (лише в режимі індукції ремісії), ритуксимаб (РТК) – 18,0.

При аналізі причин відміни ХМАРП (недостатня ефективність, побічні ефекти, деескалація терапії) було виявлено такі достовірні відмінності:

- частота відміни ММФ через побічний ефект (3,6%) є достовірно нижчою, ніж аналогічний показник для МТ (25,8%,  $p=0,027$ ), АЗА (32,5%,  $p=0,005$ ) та ЦФ (25,0%,  $p=0,029$ ).
- частота відміни ЦФ через недостатню ефективність (9,4%) є достовірно нижчою, ніж для ГХХ (44,7%,  $p=0,001$ ) та АЗА (30%,  $p=0,042$ ).

При аналізі кореляційних зв'язків виявлено, що між віком дебюту СЧВ та тривалістю терапії кожним ХМАРП існує достовірний негативний кореляційний зв'язок помірної сили ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ). Між часом відтермінування встановлення діагнозу та тривалістю терапії певним ХМАРП достовірного зв'язку не виявлено ( $r=-0,031$ ,  $p=0,7$ ).

При порівнянні показників виживаності терапії (англ. «drug survival rate») певними ХМАРП за допомогою кривих Каплана-Меєра було виявлено, що цей показник є достовірно вищим для ММФ у порівнянні з МТ, АЗА та РТК (лог-ранк тест ( $p<0,05$ )). Також показано, що тривалість ремісії/низької активності захворювання у пацієнтів, які приймали ГХХ, є достовірно вищою порівняно з хворими, які не приймали цей препарат (лог-ранк тест ( $p<0,05$ )).

При аналізі безпеки застосування глюкокортикоїдів (ГК) виявлено таку частоту небажаних явищ на фоні їх прийому (хоча у більшості пацієнтів прийом ГК міг бути єдиним чи основним чинником ризику розвитку цих станів, достовірно встановити причинно-наслідковий зв'язок неможливо через відсутність групи порівняння):

1. Зниження МЩКТ (протягом  $9,66 \pm 1,27$  років спостереження) – у 47 пацієнтів (29,4%): серед них 28 – остеопенія; 19 – остеопороз. У двох пацієнтів зафіксовано низькоенергетичні переломи.

2. Артеріальна гіпертензія – у 40 пацієнтів (25%), у 32 з них спостерігалось ураження нирок. Серед інших серцево-судинних порушень: ішемічна хвороба серця – 2 пацієнти (1,3%), інфаркт міокарда – 1 (0,6%), гостре порушення мозкового кровообігу – 6 (3,8%), гіперхолестеринемія, що потребувала медикаментозної корекції – 12 (7,5%), серцева недостатність ПА стадії – 3 (1,9%), ПБ – 1 (0,6%); порушення серцевого ритму – 16 (10%, з них надшлуночкові – 13, АВ-провідності – 1; шлуночкові – 2).

3. Ураження ШКТ: виразка шлунка – 1; ерозивний гастрит – 2; хронічний гастродуоденіт – 3. Варто зауважити, що більшість пацієнтів періодично приймали НПЗП, а також невідомою є частота інфікованості *Helicobacter pylori*, що є незалежними чинниками ризику розвитку патології ШКТ.

4. Цукровий діабет розвинувся лише у 1 пацієнта у віці старше 45 років.

5. Катаракта – 4 пацієнти.

6. АНГСК – 13 пацієнтів (11 – двобічний, 2 – однобічний) і ще у 1 пацієнтки – аваскулярний некроз дистального епіфізу стегнової та проксимального епіфізу великогомілкової кісток.

При порівнянні груп пацієнтів, у яких розвинувся та не розвинувся АНГСК виявлено, що у перших є достовірно вищим рівень загального холестерину ( $6,2$  ( $5.5-6.6$ ) проти  $5,3$  ( $4.2-6.1$ ) ммоль/л;  $p=0,04$ ), сечової кислоти ( $296$  ( $283-336$ ) проти  $249,5$  ( $225,5-304,5$ ) ммоль/л;  $p=0,045$ ) та кумулятивна доза ГК ( $26,9$  ( $14,7;34.3$ ) проти  $11,9$  ( $4.1;20.1$ ) грам в перерахунку на преднізолон;  $p=0,004$ ). Серед клінічних проявів у пацієнтів з АНГСК частіше зустрічалися ураження судин (відношення ризиків (ВР) =  $2,4$  ( $1,16-3,64$ )), алопеція (ВР =  $3,03$  ( $1,71-4,35$ )) та лімфопенія (ВР =  $3,28$  ( $1,59-4,97$ )). При дослідженні кореляційних зв'язків було встановлено, що між віком дебюту СЧВ та тривалістю захворювання до виникнення АНГСК існує достовірний сильний негативний кореляційний зв'язок ( $r=-0,83$ ,  $p=0,01$ ).

Всім пацієнтам проводилась консервативна терапія АНГСК з використанням бісфосфонатів, вазодилататорів, статинів, антиагрегантів, антикоагулянтів в різних комбінаціях залежно від клінічної ситуації. Її ефективність була такою (для кожного з 24 уражених суглобів): 6 – позитивна динаміка; 16 – негативна або відсутня динаміка (серед них 9 суглобів протезовано, 4 – показано протезування, але поки не виконано); 2 – невідомо через втрату зв'язку з пацієнтом.

Серед показників якості життя фізичне благополуччя у пацієнтів з СЧВ (39,3 (34,3-47,8)) є достовірно нижчим ( $p < 0,001$ ), ніж у здорових осіб (55,7 (52,8-58,9)). Рівень психологічного благополуччя достовірно не відрізняється (44,6 (34,9-50,4) проти 47,9 (41,4-51,4);  $p = 0,26$ ), проте такі його складові, як соціальне функціонування (63,0 (50,0-88,0) проти 88,0 (63,0-100,0);  $p < 0,001$ ) та життєва активність (50,0 (31,0-69,0) проти 75,0 (69,0-85,0);  $p < 0,001$ ) були зниженими у хворих на СЧВ. Рівень фізичного благополуччя виявився нижчим в групах пацієнтів з наявністю в клінічній картині артриту (37,1 (34,0-41,9) проти 56,4 (49,1-59,2);  $p = 0,001$ ), АНГСК до проведення оперативного втручання (32,6 (30,4-32,7) проти 40,8 (36,7-48,4);  $p = 0,002$ ) та шкірного висипу (34,9 (33,0-39,2) проти 45,6 (40,4-53,8);  $p = 0,001$ ) порівняно з пацієнтами без відповідних проявів. Застосування ЦФ (48,9 (47,9-58,6) проти 40,9 (32,4-49,5);  $p = 0,005$ ) та ММФ (50,4 (47,0-56,1) проти 40,3 (32,9-46,2);  $p = 0,001$ ) асоціювалося з вищим рівнем психологічного благополуччя, а МТ – з його зниженням (47,0 (39,2-52,6) проти 33,9 (32,4-40,1);  $p = 0,016$ ). При дослідженні кореляційних зв'язків між показниками якості життя та іншими кількісними характеристиками пацієнтів, зокрема віком на момент дебюту СЧВ, тривалістю захворювання, часом відтермінування встановлення діагнозу, поточною та сумарною дозами ГК, тривалістю терапії ГК достовірних кореляційних зв'язків не встановлено.

За результатами дослідження сироваткової концентрації потенційних лабораторних маркерів активності СЧВ встановлено, що пацієнти з СЧВ мають достовірно вищі порівняно з контрольною групою рівні САА ( $36,92 \pm 24,66$



проти  $6,13 \pm 3,82$  мг/л;  $p < 0,001$ ), феритину ( $63,1$  ( $23,0-117,1$ ) проти  $39,8$  ( $31,5-46,9$ ) нг/мл;  $p = 0,041$ ), VEGF-A ( $528,2 \pm 375,7$  проти  $132,1 \pm 81,6$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), sVEGF-R1 ( $0,02$  ( $0-0,09$ ) проти  $0$  ( $0-0$ ) пг/мл;  $p < 0,001$ ) та ET-1 ( $2,91$  ( $0,65-4,22$ ) проти  $1,06$  ( $0,84-1,98$ ) пг/мл;  $p = 0,043$ ).

В групі пацієнтів з СЧВ з високою активністю захворювання (SELENA-SLEDAI $>10$ ) порівняно з тими, в кого вона була низькою чи середньою (SELENA-SLEDAI $=1-10$ ), виявлено достовірно вищі рівні САА ( $45,0$  ( $35,9-65,5$ ) проти  $18,9$  ( $11,6-40,4$ ) мг/л;  $p = 0,012$ ), VEGF-A ( $774,8 \pm 405,1$  проти  $449,4 \pm 307,0$  пг/мл;  $p = 0,015$ ) та ET-1 ( $4,77 \pm 2,89$  проти  $2,17 \pm 1,66$  пг/мл;  $p = 0,009$ ). При проведенні ROC-аналізу для оцінки досліджуваних параметрів як маркерів високої активності СЧВ встановлено, що площа під кривою (area under curve - AUC) є достовірно вищою за  $0,5$  для ET-1 (AUC $=0,783$  ( $0,552-1,0$ )) та САА (AUC $=0,817$  ( $0,604-1,0$ )), що свідчить про їх хорошу здатність диференціювати хворих на СЧВ з високою та низькою/помірною активністю захворювання.

При аналізі діаграми розсіювання значень ІЛ-2 виявлено специфічну закономірність, нехарактерну для інших показників: у більшості пацієнтів (79%) його концентрація в сироватці крові була низькою –  $76,3$  пг/мл ( $74,4-110,7$ ), тоді як у 8 пацієнтів – значно вище середнього показника –  $1027,5$  пг/мл ( $282,4-1685,9$ ). В осіб контрольної групи високий рівень ІЛ-2 виявлено у 3 обстежених. При аналізі особливостей пацієнтів з високим рівнем ІЛ-2 встановлено достовірно нижчий рівень VEGF-A ( $p = 0,006$ ) та дещо (на рівні тенденції) вищий рівень С-реактивного білка (СРБ) ( $p = 0,088$ ).

При порівнянні сироваткової концентрації досліджуваних маркерів у групах пацієнтів з наявністю чи відсутністю кожного конкретного клінічного прояву (на момент забору крові) виявлено, що рівень ET-1 є достовірно вищим у пацієнтів з нефритом ( $p = 0,045$ ) та серозитом ( $p = 0,007$ ), у пацієнтів з висипом “по типу метелика” спостерігаються вищі рівні VEGF-A ( $p = 0,009$ ) та САА ( $p = 0,023$ ), а рівень ІЛ-2 достовірно нижчий у пацієнтів з феноменом Рейно ( $p = 0,041$ ).

Серед результатів аналізу кореляційних зв'язів між рутинними та досліджуваними лабораторними показниками вартий уваги виявлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між гранулоцитарно-лімфоцитарним співвідношенням (ГЛС) та іншими маркерами, що є достовірно вищими у пацієнтів з високою активністю СЧВ: САА ( $r=0,538$ ,  $p<0,05$ ), VEGF-A ( $r=0,525$ ,  $p<0,05$ ) та ET-1 ( $r=0,385$ ,  $p<0,005$ ). ГЛС та його аналог нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) останнім часом розглядаються як маркери активності запального процесу при ряді захворювань (сепсис, COVID-19, онкопатологія, серцево-судинні захворювання), а також існують дані про його достатню чутливість та специфічність для визначення високої активності СЧВ.

Виявлено існування достовірних прямих кореляційних зв'язків між сироватковою концентрацією VEGF-A, САА, ET-1 та феритину попарно (окрім феритин-ET-1).

Підвищення сироваткового рівня РФ спостерігалось у 27,7% пацієнтів. У РФ-позитивних пацієнтів порівняно з РФ-негативними відмічалася довша затримка у встановленні діагнозу (2,0 (0,5-3,0) проти 0,5 (0,3-1,9) років;  $p=0,046$ ), рідше зустрічалися ураження нирок (42,1% проти 59,4%;  $p=0,045$ ) та лихоманка (42,1% проти 59,2%;  $p=0,046$ ), проте частіше зустрічалася лімфаденопатія (59,6% проти 42,3%;  $p=0,039$ ). РФ-позитивні хворі мали вищі рівні СРБ (7 (2-12) проти 4 (2-9) мг/л;  $p=0,042$ ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (23 (13-38) проти 15 (9-28) мм/год;  $p=0,049$ ), антинуклеарних антитіл (АНА) (1280 (640-2560) проти 320 (320-1000);  $p=0,040$ ), а також частіше були позитивними за антитілами до Ro/SSA (67,9% проти 42,9%;  $p=0,044$ ) і La/SSB (41,7% проти 13,0%;  $p=0,017$ ). Концентрація РФ прямо корелювала з СРБ ( $r=0,318$ ;  $p<0,01$ ) та ШОЕ ( $r=0,228$ ;  $p=0,04$ ). Проте, не було знайдено жодних асоціацій між РФ та активністю СЧВ (за шкалою SLEDAI-2k), індексом ушкодження (SLICC/ACR damage index), частотою ураження суглобів та змістом фармакотерапії. За даними однофакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що наявність РФ позитивно асоціювалась із

лімфаденопатією (ВШ=1,99 (1,07-3,71);  $p=0,029$ ), наявністю антитіл до Ro/SSA (ВШ=2,81 (1,12-7,09);  $p=0,028$ ) та La/SSB (ВШ=4,80 (1,54-14,9);  $p=0,007$ ), а негативно – з ураженням нирок (ВШ=0,50 (0,26-0,94);  $p=0,031$ ).

### **Наукова новизна дослідження.**

Вперше в Україні проаналізовано процес діагностичного пошуку при СЧВ та фактори ризику його уповільнення.

Вперше порівняно виживаність терапії певними ХМАРП при СЧВ. Встановлено, що для ММФ цей показник є найкращим, що робить його пріоритетним препаратом за інших рівних умов.

Доповнено існуючі дані щодо значення ІЛ-2, VEGF-A, sVEGFR-1, ET-1, САА, феритину та РФ для визначення активності СЧВ, їх зв'язку з клінічними проявами захворювання та рутинними лабораторними показниками. Встановлено можливість диференціювання пацієнтів з високою та низькою/середньою активністю СЧВ за значеннями САА та ET-1. Виявлено існування достовірних прямих кореляційних зв'язків між сироватковою концентрацією VEGF-A, САА, ET-1 та феритину попарно (окрім феритин-ET-1), що може свідчити про синергічність їх прозапальних властивостей.

При дослідженні рівня ІЛ-2 встановлено, що за його концентрацією в сироватці крові можна виділити групи з низьким та високим рівнем, що нехарактерно для інших досліджуваних лабораторних маркерів. У підгрупі пацієнтів з високим рівнем ІЛ-2 виявлено достовірно нижчий рівень VEGF-A та вищий рівень СРБ. Доповнено дані щодо показників якості життя хворих з СЧВ та їх зв'язку з клінічними проявами та проведеним лікуванням.

### **Практичне значення роботи.**

Отримані дані щодо чинників, які впливають на тривалість встановлення діагнозу СЧВ, можуть бути використані ревматологами та лікарями інших спеціальностей для пришвидшення діагностики СЧВ.

Дані щодо ефективності та переносимості ХМАРП, а також щодо впливу медикаментозної терапії на рівень психологічного благополуччя пацієнтів надають емпіричне підґрунтя для раціоналізації фармакотерапевтичних

підходів. Зокрема, виявлено, що частота небажаних явищ на фоні застосування ММФ є найнижчою, а виживаність терапії є найдовшою, що робить його пріоритетним препаратом за інших рівних умов.

Інформація щодо вищого рівня загального холестерину, сечової кислоти, кумулятивної дози ГК, а також вищої частоти ураження судин, лімфопенії та алопеції у пацієнтів з АНГСК може бути використана для моніторингу та попередження виникнення цього ускладнення СЧВ.

Показано можливість використання сироваткових рівнів ЕТ-1 та САА для підтвердження високої активності СЧВ, а також РФ-позитивності та рівня РФ для комплексної клініко-імунологічної характеристики пацієнта. Враховуючи достовірний прямий кореляційний зв'язок ГЛС з іншими маркерами високої активності СЧВ, цей показник може розглядатися як допоміжний маркер активності СЧВ, який є найдоступнішим для визначення.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, відтермінування встановлення діагнозу, хворобомодифікувальний антиревматичний препарат, глюкокортикоїди, ускладнення терапії, якість життя, активність захворювання, лабораторні маркери.

## ABSTRACT

*Dubas V.V.* Improving the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus based on the analysis of disease course and clinical and laboratory characteristics of patients. – Qualification scientific paper as a Manuscript Copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in specialty 222 "Medicine". – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to the study of the disease course of systemic lupus erythematosus with the aim of increasing the effectiveness of diagnosis and treatment of this disease. The main part of the study included 160 patients (135 women and 25 men; sex ratio 5.4:1) who underwent inpatient and outpatient treatment at the State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in the period from 2011 to 2023. The diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) was established according to the criteria relevant at the time of patient's examination: American College of Rheumatology (1982, updated 1997), Systemic Lupus International Collaborating Clinics (2012) or American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (2019). Disease activity was assessed using the SELENA-SLEDAI index (1-5 points indicating low activity, 6-10 – moderate activity, and >10 – high activity).

A retrospective analysis of medical records of 115 patients who underwent treatment in 2011-2019 was conducted. For each patient, demographic, clinical, and routine laboratory and instrumental parameters, the diagnostic process, and the effectiveness and tolerability of therapy were evaluated. Bone mineral density (BMD) was measured using Dual-energy X-ray absorpsiometry (58 patients). Avascular necrosis of the femoral head (ANFH) was diagnosed using MRI. Prospective observation was also conducted for 45 patients who underwent treatment during the course of the work (2020-2023). In addition to the above-mentioned

parameters, they were surveyed using the Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire – SF-36 (recommended by the International Center for Quality of Life Research with an adapted Ukrainian translation) to assess the quality of life parameters, and venous blood samples were taken for further study of potential laboratory markers of SLE (38 samples from 32 patients; blood sampling was repeated at intervals of at least 6 months, in patients with significant changes of clinical manifestations and laboratory activity of the disease). Control groups were formed from practically healthy individuals who were surveyed using the SF-36 questionnaire (30 people) and who had venous blood samples taken (14 people). The concentration of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), its soluble receptor type 1 (sVEGFR-1) and endothelin-1 (ET-1) in the blood serum of patients was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using "Invitrogen" (USA) reagent kits. The concentration of interleukin-2 (IL-2) was also determined by ELISA (test systems "FineTest", China). Accounting was carried out on an "IEMS LabSystems" (Finland) enzyme immunoassay analyzer. The concentration of serum amyloid A (SAA) and ferritin was determined using the immunofluorescence method (test systems "Finecare", China). For a more reliable assessment of the relationships between the presence and level of rheumatoid factor (RF) in the blood serum and the clinical and laboratory characteristics of patients and the possibility of its use as a laboratory marker of SLE, the study included 85 patients who were under outpatient and inpatient supervision of the staff of the Department of Internal Medicine №3 (until 2011 – Department of Internal Medicine №2) of Bogomolets National Medical University at two rheumatology clinics (Olexander Clinical Hospital and Kyiv Clinical City Hospital №3) in the period from 1994 to 2023. For patients in whom the RF level was determined, disease activity was also assessed using the SLEDAI-2k index to standardize this parameter among patients from different centers.

The age of patients at the onset of SLE was 27,5 (20;35) years. No significant difference was found between women and men (27 (19;36) and 29 (21;33) years, respectively). The average time delay in establishing the diagnosis was  $2.45 \pm 0.34$  years. The most common manifestations at the onset of SLE were articular syndrome

(58.8%), fever (40.6%), skin rash (39.6%), lupus nephritis (13.1%), serositis (9.4%), muscle involvement (7.5%) and hematological manifestations (6.9%). When comparing the time delay in establishing the diagnosis among patients with the presence/absence of each specific clinical manifestation at the onset of the disease, it was found that the diagnosis of SLE was established significantly earlier in the presence of kidney involvement (0.5 (0.18-0.5) vs. 1.0 (0.5-2.83) years;  $p=0.004$ ), fever (0.5 (0.25-1.84) vs. 1.18 (0.5-3.0) years;  $p=0.005$ ), and hematological manifestations (0.18 (0.08-0.5) vs. 1.0 (0.5-2.83) years;  $p<0.001$ ), than in their absence. The presence of other clinical manifestations did not significantly affect the duration of delay in establishing the diagnosis.

A probable provoking factor for the onset of SLE (infectious diseases, vaccination, excessive insolation, pregnancy, medication intake, psycho-emotional stress) was recorded in 37 patients (23.1%). No significant difference was found in the time delay of diagnosis establishment among groups of patients with/without a provoking factor (0.83 (0.31-2.0) vs. 0.96 (0.5-2.5) years;  $p=0.404$ ).

When comparing the time delay in establishing the diagnosis in age categories up to 20 years, 20-40, and over 40 years, it was found that in the third group this parameter is significantly higher (1.96 (1.18-4) years) than in the first (0.5 (0.25-2) years) and second (0.63 (0.42-2) years) ( $p=0.01$ ). The obtained results indicate insufficient effectiveness of SLE diagnosis in the age category over 40 years and, accordingly, the need to increase doctors' alertness regarding this disease in middle-aged and elderly individuals.

At least one false diagnosis was established in 87 patients (54.4%). When comparing the time delay in establishing the diagnosis among patients who were or were not given false diagnoses, it was found that in the first group this parameter is significantly higher (1.84 (0.54-4) vs. 0.5 (0.25-1) years; ( $p<0.001$ )). The most common false diagnoses were rheumatoid arthritis (16.2%), reactive arthritis (12.0%), pleurisy (6.8%), glomerulonephritis (6.0%), pyelonephritis (5.1%), and pneumonia (5.1%).

The distribution of patients by time delay in establishing the diagnosis was as follows: up to 1 year - 57.5%; 1-2 years - 16.9%; 2-3 years - 8.1%; more than 3 years - 17.5%. Among patients with a delay in diagnosis of more than 3 years, the following initial clinical presentations were observed:

- 20 patients, the main manifestations for a long time were arthralgias or arthritis; in 7 of them, a diagnosis of "rheumatoid arthritis" was established and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were prescribed;
  - In 5 patients, skin rash was the dominant symptom for a long time;
  - 1 patient was diagnosed with primary antiphospholipid syndrome;
  - In 1 patient, recurrent thrombosis of the lower limb veins and acute cerebrovascular accident were noted, and the diagnosis of SLE with secondary antiphospholipid syndrome was established after 6 years (after kidney involvement);
  - In 1 patient had "butterfly" rash, photosensitization, and oral ulcers for 5 years, but the final diagnosis was established only after the manifestation of arthritis and pancytopenia.

The next step was to analyze the efficacy and tolerability of DMARDs. The average duration of taking each drug until discontinuation for any reason or termination of patient observation was as follows (in months): hydroxychloroquine (HCQ) – 33.3; methotrexate (MT) – 20.0; azathioprine (AZA) – 30.2; mycophenolate mofetil (MMF) – 36.2; cyclophosphamide (CY) – 5.4 (only in remission induction mode); rituximab (RTX) – 18.0).

When analyzing the reasons for their discontinuation (lack of efficacy, side effects, deescalation of therapy), the following significant differences were found:

- The frequency of MMF discontinuation due to side effects (3.6%) is significantly lower than the same parameter for MT (25.8%,  $p=0.027$ ), AZA (32.5%,  $p=0.005$ ), and CY (25.0% ( $p=0.029$ )).
- The frequency of CY discontinuation due to lack of efficacy (9.4%) is significantly lower than HCQ (44.7%,  $p=0.001$ ) and AZA (30%,  $p=0.042$ ).

In the analysis of correlations, it was found that between the age of SLE onset and the duration of therapy with each DMARD, there is a significant negative



correlation of moderate strength ( $r=-0.32$ ,  $p<0.05$ ). No significant relationship was found between the time delay in diagnosis establishment and the duration of therapy ( $r=-0.031$ ,  $p=0.7$ ).

Comparing the survival rates of DMARDs therapy using Kaplan-Meier curves, it was found that this parameter is significantly higher for MMF compared to MT, AZA, and RTX (log-rank test ( $p<0.05$ )). It was also shown that the duration of remission/low disease activity in patients taking HCQ is significantly higher than in those who did not take this drug (log-rank test ( $p<0.05$ )).

In the analysis of safety of glucocorticoid (GC) use, the following frequency of adverse events was observed during their administration (although in most patients, GC use was the sole or primary risk factor for the development of these conditions, a causal relationship cannot be definitively established due to the absence of a comparison group):

- Decrease of BMD (over a period of  $9.66\pm 1.27$  years of observation) – in 47 patients (29.4%): among them 28 – osteopenia; 19 – osteoporosis. Low-energy fractures were recorded in 2 patients.
- Arterial hypertension – in 40 patients (25%), among them 32 had kidney involvement. Others cardiovascular abnormalities were as follows: ischemic heart disease – 2 patients (1.3%), myocardial infarction – 1 (0.6%), acute cerebrovascular accident – 6 (3.8%), hypercholesterolemia requiring pharmacological correction – 12 (7.5%), heart failure stage IIA – 3 (1.9%), stage IIB – 1 (0.6%); cardiac arrhythmias – 16 (10%, supraventricular – 13, AV conduction disorders – 1, ventricular – 2).
- Gastrointestinal tract damage: stomach ulcer – 1; erosive gastritis – 2; chronic gastroduodenitis – 3. It is worth noting that most patients periodically took NSAIDs, and the frequency of *Helicobacter pylori* infection, which is an independent risk factor for gastrointestinal pathology, is unknown.
- Diabetes mellitus developed in only 1 patient over the age of 45.

- Cataracts – 4 patients.
- ANFH – 13 patients (11 - bilateral, 2 – unilateral).

When comparing groups of patients who developed and did not develop ANFH, it was found that the former have significantly higher levels of total cholesterol (6.2 (5.5-6.6) vs. 5.3 (4.2-6.1) mmol/l;  $p=0.04$ ), uric acid (296 (283-336) vs. 249.5 (225.5-304.5) mmol/l;  $p=0.045$ ) and cumulative dose of glucocorticoids (26.9 (14.7;34.3) vs. 11.9 (4.1;20.1) grams in terms of prednisolone;  $p=0.004$ ). Among clinical manifestations, vascular pathology (Relative risk (RR) = 2.4 (1.16-3.64)), alopecia (RR = 3.03 (1.71-4.35)), and lymphopenia (RR = 3.28 (1.59-4.97)) were associated with the development of ANFH. In correlation analysis, it was found that between the age of SLE onset and the duration of the disease until the occurrence of ANFH, there is a significant strong negative correlation (Spearman's rank correlation coefficient is -0.83,  $p=0.01$ ).

All patients underwent conservative therapy for ANFH using bisphosphonates, vasodilators, statins, antiplatelet agents, anticoagulants in various combinations depending on the clinical situation. Its effectiveness was as follows (for each of the 24 affected joints): 6 - positive dynamics; 16 - negative or no dynamics (among them 9 joints prosthetics were performed, 4 - prosthetics indicated but not yet performed); 2 - unknown due to discontinuation of patient observation.

Among the quality of life parameters, physical well-being in patients with SLE (39.3 (34.3-47.8)) is significantly lower ( $p<0.001$ ) than in healthy individuals (55.7 (52.8-58.9)). The level of psychological well-being does not differ significantly (44.6 (34.9-50.4) vs. 47.9 (41.4-51.4);  $p=0.26$ ), however, its components such as social functioning (63.0 (50.0-88.0) vs. 88.0 (63.0-100.0);  $p<0.001$ ) and vitality (50.0 (31.0-69.0) vs. 75.0 (69.0-85.0);  $p<0.001$ ) were reduced in patients with SLE. The level of physical well-being was found to be lower in groups of patients with arthritis (37.1 (34.0-41.9) vs. 56.4 (49.1-59.2);  $p=0.001$ ), ANFH before surgery (32.6 (30.4-32.7) vs. 40.8 (36.7-48.4);  $p=0.002$ ) and skin rash (34.9 (33.0-39.2) vs. 45.6 (40.4-53.8);  $p=0.001$ ) compared to patients without these manifestations. The use of CY (48.9 (47.9-58.6) vs. 40.9 (32.4-49.5);  $p=0.005$ ) and MMF (50.4 (47.0-56.1) vs.

40.3 (32.9-46.2);  $p=0.001$ ) was associated with higher levels of psychological well-being, while MT was associated with its decrease (47.0 (39.2-52.6) vs 33.9 (32.4-40.1);  $p=0.016$ ).

When comparing the serum concentration of potential laboratory markers for SLE, it was found that patients with SLE have significantly higher levels compared to the control group of SAA ( $36.92 \pm 24.66$  vs.  $6.13 \pm 3.82$  mg/l;  $p < 0.001$ ), ferritin (63.1 (23.0-117.1) vs. 39.8 (31.5-46.9) ng/ml;  $p=0.041$ ), VEGF-A ( $528.2 \pm 375.7$  vs.  $132.1 \pm 81.6$  pg/ml;  $p < 0.001$ ), sVEGF-R1 (0.02 (0-0.09) vs. 0 (0-0) pg/ml;  $p < 0.001$ ) and ET-1 (2.91 (0.65-4.22) vs. 1.06 (0.84-1.98) pg/ml;  $p=0.043$ ).

In the group of SLE patients with high disease activity (SELENA-SLEDAI > 10) compared to those with low or medium activity (SELENA-SLEDAI = 1-10), significantly higher levels of SAA (45.0 (35.9-65.5) vs. 18.9 (11.6-40.4) mg/l;  $p=0.012$ ), VEGF-A ( $774.8 \pm 405.1$  vs.  $449.4 \pm 307.0$  pg/ml;  $p=0.015$ ) and ET-1 ( $4.77 \pm 2.89$  vs.  $2.17 \pm 1.66$  pg/ml;  $p=0.009$ ) were found. When conducting ROC analysis to evaluate the studied parameters as markers of high SLE activity, it was found that the "area under the curve" (AUC) is significantly higher than 0.5 for ET-1 (AUC=0.783 (0.552-1.0)) and SAA (AUC=0.817 (0.604-1.0)), which indicates their good ability to differentiate SLE patients with high and low/moderate disease activity.

When analyzing the scatter plot of IL-2 values, a specific pattern was revealed, not characteristic of other markers: in most patients, its concentration in blood serum is low - 76.3 pg/ml (74.4-110.7), but in 8 patients - significantly above the average - 1027.5 pg/ml (282.4-1685.9). In the control group, high levels of IL-2 were found in 3 subjects. When analyzing the characteristics of patients with high levels of IL-2, they were found to have significantly lower levels of VEGF-A ( $p=0.006$ ) and higher levels of C-reactive protein with a tendency towards significance ( $p=0.088$ ).

When comparing the serum concentrations of the studied markers in groups of patients with and without specific clinical manifestations (at the time of blood collection), it was found that the level of ET-1 was significantly higher in patients with nephritis ( $p=0.045$ ) and serositis ( $p=0.007$ ). Patients with a "butterfly" rash

exhibited higher levels of VEGF-A ( $p=0.009$ ) and SAA ( $p=0.023$ ), while the level of IL-2 was significantly lower in patients with Raynaud's phenomenon ( $p=0.041$ ).

Among the results of correlation analysis between routine and studied laboratory parameters, a noteworthy finding was a moderate positive correlation between the granulocyte-lymphocyte ratio (GLR) and other markers significantly elevated in patients with high SLE activity: SAA ( $r=0.538$ ,  $p<0.05$ ), VEGF-A ( $r=0.525$ ,  $p<0.05$ ), and ET-1 ( $r=0.385$ ,  $p<0.005$ ). GLR and its counterpart, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), have recently been considered markers of inflammatory activity in several diseases (sepsis, COVID-19, oncology, cardiovascular diseases). Furthermore, there is evidence of their sufficient sensitivity and specificity for identifying high SLE activity.

Significant direct correlations were found between serum concentrations of VEGF-A, SAA, ET-1, and ferritin in pairs (except ferritin-ET-1).

Elevation of RF was observed in 27.7% of patients. RF-seropositive patients had a longer delay in diagnosis (2.0 (0.5-3.0) vs. 0.5 (0.3-1.9) years;  $p=0.046$ ), less frequent kidney involvement (42.1% vs. 59.4%;  $p=0.045$ ) and fever (42.1% vs. 59.2%;  $p=0.046$ ), but more frequent lymphadenopathy (59.6% vs. 42.3%;  $p=0.039$ ) compared to RF-seronegative patients. Patients with RF-seropositivity had higher levels of C-reactive protein (7 (2-12) vs. 4 (2-9) mg/l;  $p=0.042$ ), ESR (23 (13-38) vs. 15 (9-28) mm/h;  $p=0.049$ ), ANA titer (1280 (640-2560) vs. 320 (320-1000);  $p=0.040$ ), and were more often positive for antibodies to Ro/SSA (67.9% vs. 42.9%;  $p=0.044$ ) and La/SSB (41.7% vs. 13.0%;  $p=0.017$ ). RF concentration directly correlated with C-reactive protein ( $r=0.318$ ;  $p<0.01$ ) and ESR ( $r=0.228$ ;  $p=0.04$ ). However, no associations were found between RF and SLE activity (according to the SLEDAI-2k score), damage index (SLICC/ACR damage index), frequency of joint involvement, and content of pharmacotherapy. According to univariate logistic regression analysis, the presence of RF was positively associated with lymphadenopathy (OR=1.99 (1.07-3.71);  $p=0.029$ ), presence of antibodies to Ro/SSA (OR=2.81 (1.12-7.09);  $p=0.028$ ) and La/SSB (OR=4.80 (1.54-14.9);  $p=0.007$ ), and negatively – with kidney involvement (OR=0.50 (0.26-0.94);  $p=0.031$ ).

### **Scientific novelty of the obtained results.**

For the first time in Ukraine, the process of diagnostic search in SLE and risk factors of its prolongation were analyzed.

For the first time, the drug survival rate of DMARDs therapy in SLE was compared. It was found that MMF has the best survival rate, making it the priority drug under otherwise equal conditions.

The data on the significance of IL-2, VEGF-A, sVEGFR-1, ET-1, SAA, ferritin, and RF for assessing SLE activity, their relationship with clinical manifestations of the disease, and routine laboratory parameters have been supplemented. It was established that serum levels of SAA and ET-1 allow differentiating patients with high and low/moderate SLE activity. The existence of significant direct correlations between serum concentrations of VEGF-A, SAA, ET-1, and ferritin in pairs (except ferritin-ET-1) was revealed, showing the synergy of their pro-inflammatory properties.

When studying the level of IL-2 in blood serum, it was found that based on its concentration, groups with low and high levels can be distinguished, which is not characteristic of other studied laboratory markers. In the subgroup of patients with high level of IL-2, a significantly lower level of VEGF-A and a higher level of C-reactive protein were found. Data on quality-of-life parameters in patients with SLE and their association with clinical manifestations and administered treatment was supplemented.

### **The practical significance of the obtained results.**

The obtained data on factors affecting the duration of SLE diagnosis can be used by rheumatologists and doctors of other specialties to accelerate establishing SLE diagnosis.

Data on the effectiveness and tolerability of DMARDs, as well as their influence on mental well-being provide an empirical basis for rationalizing pharmacotherapeutic approaches. In particular, it was found that the frequency of adverse events of MMF use is the lowest, and drug survival rate is the highest, making it a priority drug under otherwise equal conditions.

Information regarding higher levels of total cholesterol, uric acid, cumulative glucocorticoid dose, as well as a higher frequency of vascular involvement, lymphopenia, and alopecia in patients with ANFH can be used for monitoring and preventing of this SLE complication.

The reliability of using serum ET-1 and SAA concentration to verify high SLE activity, as well as RF-seropositivity and level of RF for comprehensive clinical and immunological assessment of the patient was established. Taking into account the significant positive correlation of GLR with other markers of high SLE activity, this parameter can be considered as an auxiliary marker of SLE activity, being the most readily accessible for measuring.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, delay in diagnosis, disease-modifying antirheumatic drug, glucocorticoids, complications of treatment, quality of life, disease activity, laboratory marker.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Проценко ГО, Дубас ВВ. Аналіз відтермінування встановлення діагнозу при системному червоному вовчаку. Укр Ревматол Журн. 2022;87(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16747.
2. Проценко ГО, Дубас ВВ. Оцінка ефективності та безпеки хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів при системному червоному вовчаку. Укр Ревматол Журн. 2022;88(2):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.16975.
3. Дубас ВВ. Аналіз факторів ризику зниження якості життя у пацієнтів зі системним червоним вовчаком. Львівський Мед Часопис. 2022;28(3-4):87-96. doi: 10.25040/aml2022.3-4.087.
4. Kovalenko VM, Protsenko HO, Dubas VV. Analysis of risk factors and assessment of the course of avascular necrosis of femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. World Med Biol. 2023;83(1):91-5. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-91-95.
5. Дубас ВВ, Підгайна ОА. Дослідження потенційних лабораторних маркерів системного червоного вовчака та їх зв'язку з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів. Укр Ревматол Журн. 2023;92(2):21-7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17937.
6. Iaremenko O, Protsenko G, Dubas V, Koliadenko D. Clinical and laboratory pattern of patients with systemic lupus erythematosus seropositive for rheumatoid factor. Rheumatol. 2024;62(4):226-34. doi: 10.5114/reum/192613.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

7. Дубас ВВ. Аналіз застосування базисних протиревматичних препаратів при системному червоному вовчаку. В: Матеріал наук.-практ. конф. “Всеукраїнський ревматологічний форум-2022 з міжнародною участю”; 26-28 Жов 2022; Київ. Київ; 2022, с. 5.

8. Дубас ВВ, Підгайна ОА. Вивчення ролі інтерлейкіну-2, васкулярного ендотеліального фактора росту та ендотеліну-1 в діагностиці системного червоного вовчака. В: Матеріал наук.-практ. конф. “Всеукраїнський ревматологічний форум-2023 з міжнародною участю”; 25-27 Жов 2023; Київ. Київ; 2023, с. 38.
9. Dubas V, Biliavska I, Protsenko G. Analysis of discontinuation reasons and drug survival rates of disease modifying antirheumatic drugs in patients with systemic lupus erythematosus. In: Material Annals of rheumatic diseases. June 2024, EULAR J. 2024;83(1):1861. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.5858; місто Мілан, Італія.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

10. Проценко ГО, Дубас ВВ, Узун СВ, Цокало ЯВ, Збарашенко-Гасан МІ. Шкірні прояви при системному червоному вовчаку (випадок з клінічної практики). Укр Ревматол Журн. 2023;91(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17654.
11. Проценко ГО, Дубас ВВ. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. Укр Ревматол Журн. 2020;82(4):25-34. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	27
ВСТУП .....	30
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	38
1.1 Визначення та епідеміологія системного червоного вовчака ...	38
1.2 Етіологія та патогенез системного червоного вовчака .....	40
1.3 Діагностика та лікування системного червоного вовчака.....	45
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	54
2.1 Дизайн та методи дослідження .....	54
2.2 Статистична обробка даних .....	64
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ ПРИ СИСТЕМНОМУ ЧЕРВОНОМУ ВОВЧАКУ .....	66
РОЗДІЛ 4 ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА .....	78
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК .....	94
РОЗДІЛ 6 ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА ТА ЇХ ЗВ'ЯЗКУ З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦІЄНТІВ .....	98
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	112
ВИСНОВКИ .....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	133

	26
ДОДАТКИ .....	155
Додаток А Список публікацій здобувача за темою дисертації .....	155
Додаток Б Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження .....	158
Додаток В Визначення активності системного червоного вовчака за шкалою SELENA-SLEDAI .....	159
Додаток Г Опитувальник для оцінки якості життя SF-36 .....	162

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АНА	–	антинуклеарні антитіла
АНГСК	–	аваскулярний некроз головки стегнової кістки
АТ	–	антитіла
АФЛС	–	антифосфоліпідний синдром
АЦЦП	–	антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду
ВР	–	відносний ризик
ГК	–	глюкокортикоїди
ГПМК	–	гостре порушення мозкового кровообігу
ГХХ	–	гідроксихлорохін
ДІ	–	довірчий інтервал
дсДНК	–	двоспіральна ДНК
ЕБВ	–	вірус Епштейна-Барр
ЕТ-1	–	ендотелін-1
ЕхоКГ	–	ехокардіографія
ІЛ-2	–	інтерлейкін-2
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІФН	–	інтерферон
ІФН-1	–	інтерферон 1 типу
МСЧВ	–	медикаментозний системний червоний вовчак
РФ	–	ревматоїдний фактор
САА	–	сироватковий амілоїд А
СКС	–	стандартизований коефіцієнт смертності
СЧВ	–	системний червоний вовчак
ТІА	–	транзиторна ішемічна атака
ХМАРП	–	хворобомодифікувальний антиревматичний препарат

ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації
ACR (American College of Rheumatology)	–	Американський коледж ревматологів
AUC (area under curve)	–	площа під кривою
BAFF (B-cell activating factor)	–	фактор активації В-лімфоцитів
BCR (B-cell receptor)	–	В-клітинний рецептор
BLyS (B-lymphocyte Stimulator)	–	стимулятор В-лімфоцитів
EMA (European medicines agency)	–	Європейське агентство з лікарських засобів
EULAR (European Alliance of Associations of Rheumatology)	–	Європейський альянс асоціацій ревматологів
FDA (Food and drug administration)	–	Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США
HbsAg (hepatitis B surface antigen)	–	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
HCV (hepatitis C virus)	–	Вірус гепатиту С
Rib-P	–	рибосомальний протеїн Р
RNP	–	рибонуклеопротеїн
ROC (Receiver Operator Characteristic)	–	робоча характеристика приймача
SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic lupus erythematosus)	–	індекс активності системного червоного вовчака, модифікація SELENA

disease activity index)	
SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire)	– неспецифічний опитувальник для оцінки якості життя пацієнта
SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)	– міжнародна організація співробітництва клінік системного червоного вовчака
sVEGF-R1 (soluble receptor of vascular endothelial growth factor A, type 1)	– розчинний рецептор васкулярного ендотеліального фактора росту 1-го типу
TCR (T-cell receptor)	– Т-клітинний рецептор
VEGF-A (vascular endothelial growth factor A)	– васкулярний ендотеліальний фактор росту A

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічне системне автоімунне захворювання невідомої етіології, що виникає на тлі генетичних порушень імунорегуляторних процесів і впливу факторів навколишнього середовища та характеризується гіперпродукцією органонеспецифічних аутоантитіл до різних компонентів клітинного ядра з розвитком імунозапального пошкодження тканин і внутрішніх органів. Захворювання характеризується широким спектром клінічних і лабораторних проявів, різною мірою активності та варіантами протікання [1].

Соціальна значущість СЧВ обумовлена передусім тим, що дебют хвороби спостерігається у молодому віці, а також значним економічним навантаженням на систему охорони здоров'я. Так, в Сполучених Штатах Америки (США) протягом першого року після встановлення діагнозу річні витрати на пацієнта коливаються від 13415 доларів США на рік при легкому перебігу до 68260 доларів США при важкому [2].

Значна варіабельність клінічних проявів часто веде до тривалої затримки у встановленні діагнозу. Згідно з різними дослідженнями, проведеними у великих третинних центрах, середній час відтермінування діагностики становив близько 2 років [3], тоді як даними дослідження, проведеного у Великій Британії шляхом онлайн-анкетування учасників форуму пацієнтів з СЧВ середній час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу становив 6 років 11 місяців. Ймовірно, це пов'язано з охопленням всіх категорій пацієнтів, в тому числі з легкою формою захворювання та повільно прогресуючим перебігом [4]. Тому аналіз процесу діагностичного пошуку та розробка методів, що допоможуть скоротити час встановлення діагнозу є актуальним завданням на сучасному етапі розвитку ревматології.

Ще однією проблемою менеджменту СЧВ є те, що розробка нових медикаментозних засобів для його лікування відбувається значно повільніше, ніж при інших ревматичних захворюваннях. Так, за останні 30 років

Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and drug administration – FDA) було зареєстровано 14 препаратів для лікування ревматоїдного артриту і лише 3 (белімумаб, аніфролумаб і воклоспорин) для СЧВ [5]. Виходячи з наведених даних, актуальним є проведення аналізу ефективності та переносимості наявних лікарських засобів для оптимізації їх застосування при СЧВ.

Одним з ключових показників ефективності діагностики та лікування є якість життя. Тому, для комплексної оцінки стану пацієнтів було проведено оцінку показників їх якості життя за універсальним опитувальником Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire – SF-36 (рекомендована міжнародним центром дослідження якості життя з адаптованим українським перекладом) [6], зокрема вивчено їх залежність від клінічних проявів та проведеного лікування.

Попри значні досягнення в діагностиці та лікуванні СЧВ протягом останніх десятиріч та покращення довготривалого прогнозу пацієнтів, багато проблем залишаються невирішеними. Згідно дослідження, проведеного у 2020 році, лише 52,5 % пацієнтів досягали ремісії чи низької активності захворювання під час як мінімум 50 % візитів. Тривала активність захворювання пов'язана з розвитком великої кількості віддалених наслідків (як ускладнень самого захворювання, так і побічних ефектів терапії), які впливають на якість життя пацієнта [7].

Також не до кінця вирішеним питанням є оцінка активності захворювання, практично неможлива ідентифікація провісників та рання діагностика загострень СЧВ [8]. В теперішній час активно відбувається пошук нових лабораторних маркерів цього захворювання. Зокрема, недостатньо вивченими є інтерлейкін-2 (ІЛ-2), сироватковий амілоїд А (САА), феритин, васкулярний ендотеліальний фактор росту А (vascular endothelial growth factor А – VEGF-А) та ендотелін-1 (ЕТ-1). Тому доцільним є доповнення існуючих даних щодо їх зв'язків з рутинними лабораторними показниками, клінічними проявами та активністю захворювання. Також нами виявлено, що у більшості

пацієнтів з СЧВ на етапі встановлення діагнозу та під час госпіталізацій визначається рівень ревматоїдного фактору (РФ) в сироватці крові. Це спонукало дослідити його зв'язок з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів, активністю захворювання та проведеною терапією з метою визначення його інформативності для оцінки стану пацієнта та прогнозування перебігу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини №3 НМУ імені О.О. Богомольця на тему: “Розробка персоніфікованих методів оцінки активності, прогнозування перебігу та відповіді на лікування імуноопосередкованих запальних захворювань” (№ держреєстрації 0121U107784), а також фрагментом теми “Аналіз перебігу та ускладнень фармакотерапії анкілозивного спондилоартриту та системного червоного вовчака залежно від програм лікування” (№ держреєстрації 0121U112070) відділу некоронарних захворювань серця, ревматології та терапії Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України” (ДУ “Національний науковий центр ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України”). Автор є співвиконавцем фрагменту цих робіт.

**Мета дослідження:** Розробка методів удосконалення діагностики та лікування системного червоного вовчака на підставі аналізу перебігу, клінічних проявів та лабораторних маркерів захворювання.

Для досягнення мети були сформульовані такі завдання дослідження:

1. Дослідити процес діагностичного пошуку, встановити середній час відтермінування встановлення діагнозу СЧВ та вивчити його залежність від віку пацієнтів на час дебюту та клінічних проявів захворювання.
2. Оцінити ефективність та переносимість застосування хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (ХМАРП) при СЧВ.



3. Оцінити поширеність, чинники ризику виникнення та перебіг аваскулярного некрозу голівки стегнової кістки (АНГСК) у пацієнтів з СЧВ.
4. Вивчити залежність показників якості життя хворих на СЧВ від віку на час дебюту захворювання, часу відтермінування встановлення діагнозу, клінічних проявів та проведеного лікування.
5. Дослідити релевантність визначення сироваткової концентрації ІЛ-2, САА, феритину, VEGF-A, ET-1 та РФ для оцінки ступеня активності СЧВ, вивчити їх зв'язки з рутинними лабораторними показниками та клінічними проявами захворювання.
6. Розробити практичні рекомендації щодо пришвидшення діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на СЧВ.

*Об'єкт дослідження:* несвоєчасна діагностика, недостатня індивідуалізація стратегії лікування системного червоного вовчака та окремих його проявів, рівні традиційних та додаткових маркерів запалення.

*Предмет дослідження:* клінічні прояви системного червоного вовчака, лабораторні та інструментальні маркери ураження органів та систем, показники ефективності та побічні ефекти застосовуваної терапії, якість життя хворих на СЧВ, сироваткові рівні ІЛ-2, САА, феритину, VEGF-A, ET-1 та РФ.

**Методи дослідження.** У процесі виконання дисертаційного дослідження, відповідно до поставлених завдань, було застосовано такі методи дослідження: ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів (вивчення клінічних проявів, перебігу захворювання, ефективності та переносимості проведеної терапії), анкетування, лабораторні дослідження (визначення сироваткових концентрацій ІЛ-2, САА, феритину, VEGF-A, ET-1 та РФ), статистичні методи (порівняння показників у групах за допомогою критеріїв Стьюдента, Манна-Уїтні, Хі-квадрат та Крускала-Уоліса; визначення кореляційних зв'язків методом рангової кореляції Спірмена, дослідження діагностичної цінності потенційних лабораторних маркерів – ROC-аналіз та бінарна логістична регресія, вивчення виживаності терапії ХМАРП – метод Каплана Меєра).

### **Наукова новизна дослідження.**

Вперше в Україні проаналізовано процес діагностичного пошуку при СЧВ та фактори ризику його уповільнення.

Вперше порівняно виживаність терапії певними ХМАРП при СЧВ. Встановлено, що для мофетилу мікофенолату (ММФ) цей показник є найкращим, що робить його пріоритетним препаратом за інших рівних умов.

Доповнено існуючі дані щодо значення ІЛ-2, VEGF-A, ET-1, САА, феритину та РФ для визначення активності СЧВ, їх зв'язку з клінічними проявами захворювання та рутинними лабораторними показниками. Встановлено можливість диференціювання пацієнтів з високою та низькою/середньою активністю СЧВ за значеннями САА та ET-1. Виявлено існування достовірних прямих кореляційних зв'язків між сироватковою концентрацією VEGF-A, САА, ET-1 та феритину попарно (окрім феритин-ET-1), що може свідчити про синергічність їх прозапальних властивостей.

При дослідженні рівня ІЛ-2 встановлено, що за його концентрацією в сироватці крові можна виділити групи з низьким та високим рівнем, що нехарактерно для інших досліджуваних лабораторних маркерів. У підгрупі пацієнтів з високим рівнем ІЛ-2 виявлено достовірно нижчий рівень VEGF-A та вищий рівень С-реактивного білка (СРБ). Доповнено дані щодо показників якості життя хворих з СЧВ та їх зв'язку з клінічними проявами та проведеним лікуванням.

### **Практичне значення роботи.**

Отримані дані щодо чинників, які впливають на тривалість встановлення діагнозу СЧВ, можуть бути використані ревматологами та лікарями інших спеціальностей для пришвидшення діагностики СЧВ.

Дані щодо ефективності та переносимості ХМАРП, а також щодо впливу медикаментозної терапії на рівень психологічного благополуччя пацієнтів надають емпіричне підґрунтя для раціоналізації фармакотерапевтичних підходів. Зокрема, виявлено, що частота небажаних явищ на фоні застосування

ММФ є найнижчою, а виживаність терапії є найдовшою, що робить його пріоритетним препаратом за інших рівних умов.

Інформація щодо вищого рівня загального холестерину, сечової кислоти, кумулятивної дози ГК, а також вищої частоти ураження судин, лімфопенії та алопеції у пацієнтів з АНГСК може бути використана для моніторингу та попередження виникнення цього ускладнення СЧВ.

Показано можливість використання сироваткових рівнів ET-1 та САА для підтвердження високої активності СЧВ, а також РФ-позитивності та рівня РФ для комплексної клініко-імунологічної характеристики пацієнта. Враховуючи достовірний прямий кореляційний зв'язок ГЛС з іншими маркерами високої активності СЧВ, цей показник може розглядатися як допоміжний маркер активності СЧВ, який є найдоступнішим для визначення.

**Особистий внесок здобувача.** Робота виконана особисто автором на базі відділення некоронарних захворювань серця, ревматології та терапії ДУ “Національний науковий центр ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України” та на базі кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз сучасної світової літератури на задану тему, на основі чого сумісно з керівниками сформульовано дизайн, мету та завдання дослідження. Здобувачем проведено ретроспективний аналіз медичної документації, клінічне обстеження хворих, що включені в проспективну частину дослідження, проведено забір крові для дослідження додаткових лабораторних показників і анкетування пацієнтів та представників контрольної групи. Надалі створено базу даних, проведено статистичний аналіз та узагальнення результатів дослідження, написаний та оформлений текст, таблиці та графіки дисертаційної роботи. Сумісно з керівниками сформульовані висновки та практичні рекомендації. Результати дослідження представлені автором у вигляді наукових статей, тез, доповідей на конференціях, конгресах та ревматологічних школах. Особистий внесок дисертант виклав в окремих наукових працях, які опублікував в співавторстві: Яременко О., Проценко Г., Коваленко В., Підгайна

О., Коляденко Д., Білявська І, Узун С., Цокало Я., Збаращенко-Гасан М. в провідних вітчизняних та іноземних наукових виданнях. Опубліковані наукові праці, що містять матеріали дисертації, мають оригінальний характер і авторський внесок. Конфлікту інтересів немає.

**Апробація матеріалів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені на таких наукових конгресах та конференціях: науково-практична конференція: “Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування” (м. Київ, 17-19 березня 2021 року); ревматологічна школа “Інноваційні технології в ревматології” (онлайн, 7 липня 2021 року); науково-практична конференція: “Всеукраїнський ревматологічний форум 2022 з міжнародною участю” (м. Київ, 26-28 жовтня 2022 року); ревматологічна школа: “Ревматичні хвороби: класифікація, стандарти діагностики та лікування” (онлайн, 13 грудня 2022 року); науково-практична конференція: “Популяційні стратегії і персоніфікована медицина в ревматології” (м. Київ, 23-24 березня 2022 року); майстер-клас: Українська ревматологічна школа “Міждисциплінарні проблеми в ревматології” (онлайн, 25 травня 2023 року); науково-практична конференція: “Всеукраїнський ревматологічний форум 2023 з міжнародною участю” (м. Київ, 25-27 жовтня 2023 року); науково-практична конференція: «Доказова та персоніфікована медицина в ревматології» (м. Київ, 21-21 березня 2022 року); майстер-клас Української кардіологічної школи “Серцево-судинні та ревматичні захворювання” (онлайн, 18-19 квітня 2024 року); Європейський конгрес ревматологів 2024 (м. Відень, Австрія, 12-15 червня 2024 року).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, з яких 6 статей у фахових періодичних наукових виданнях, що внесені до переліку наукових фахових видань України, в тому числі 1 одноосібна стаття в журналі “Львівський медичний часопис” № 3-4 2022; 1 стаття в журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science (“Світ біології та медицини” №1 (83) 2023); 1 стаття в журналі, що індексується в наукометричній базі Scopus (Reumatologia №4 (62) 2024);

2 тези доповідей Національного конгресу ревматологів України та 1 тези Європейського конгресу ревматологів.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладено українською мовою на 169 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 22 таблицями та 22 рисунками. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел складається з 184 найменувань, із них 10 – кирилицею та 174 – латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Визначення та епідеміологія системного червоного вовчака

Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічне системне автоімунне захворювання, що виникає на тлі генетичних порушень імунорегуляторних процесів і впливу факторів навколишнього середовища та характеризується гіперпродукцією органонеспецифічних аутоантитіл до різних компонентів клітинного ядра з розвитком імунозапального пошкодження тканин і внутрішніх органів. СЧВ характеризується різноманітністю фенотипів з клінічними проявами, що варіюють від легких слизово-шкірних до тяжких мультиорганних уражень [1].

*Захворюваність і поширеність* значно відрізняються в різних регіонах Земної кулі, залежать від статі, віку, расової та етнічної приналежності. Глобальна захворюваність на СЧВ оцінюється в 5,14 нових діагностованих випадків на 100 000 людино-років, що екстраполюється до приблизно 400 000 нових випадків щорічно у світовому масштабі. Середньосвітова поширеність СЧВ становить 43,7 випадків на 100 000 населення, що відповідає приблизно 3,41 мільйона осіб, які живуть з СЧВ у всьому світі. Характерними є значні регіональні коливання поширеності від 15,9 (від 3,29 до 45,85) на 100000 осіб у Південній Азії до 110,85 (від 26,74 до 314,1) на 100000 осіб у тропічній Латинській Америці [9]. В Україні станом на 2017 р. захворюваність становила всього 0,6 випадка на 100 тис. осіб, а поширеність – 14,3 на 100 тис. населення, що значно нижче світових показників, що вказує на потребу збільшення ефективності діагностики СЧВ в Україні [10].

У всіх вікових та етнічних групах жінки хворіють частіше, ніж чоловіки в співвідношенні в середньому 9:1 [11], хоча у чоловіків захворювання зазвичай має більш раптовий початок і тяжчий перебіг. [12]. Також існують відмінності

в клінічній картині серед чоловіків та жінок. На українській когорті хворих на СЧВ було показано, що у чоловіків із СЧВ рідше, ніж у жінок зустрічаються алопеція, артралгія, синдром Рейно, ураження нервової системи, синдром Шегрена та позитивність за антитілами до Ro/SSA. Разом з тим, у них частіше зустрічаються захворювання нирок із нефротичним синдромом, плеврит і трофічні виразки. [13] Основною причиною вищої захворюваності серед жінок вважається вплив статевих гормонів. Їх рецептори наявні в більшості імунокомпетентних клітин. Встановлено, що естрогени пришвидшують інволюцію тимусу, порушення функції якого є одним із факторів ризику розвитку СЧВ [14]. Також відома їх здатність у високих дозах зміщувати співвідношення між Т-хелперами-1 і Т-хелперами-2 у сторону останніх, що веде до надмірної проліферації В-лімфоцитів та синтезу аутоантитіл. Ймовірно, цей механізм робить значний внесок у загострення СЧВ у період вагітності [15]. Крім того, естрогени посилюють вивільнення прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини альфа активованими макрофагами за допомогою модуляції експресії CD16 [16].

Нещодавні дані свідчать також про інші генетичні та епігенетичні фактори, що зумовлюють статевий диморфізм поширеності СЧВ. Серед них – наявність одонуклеотидних поліморфізмів, порушення процесів метилювання ДНК та модифікації гістонів. Припускається, що дисбіоз кишечника також може робити свій внесок внаслідок посиленого вироблення естрогенів мікроорганізмами [17].

У пацієнтів з СЧВ виявляють вищу смертність порівняно із середньопопуляційними показниками. Загальний стандартизований коефіцієнт смертності (СКС) становить 2,6 [18,19]. Значно підвищеним є ризик смертності від інфекційних захворювань (СКС – 4,98), захворювань нирок (СКС – 4,89) та серцево-судинних захворювань (СКС – 2,23), але не від раку (СКС 1,16). У разі пізнього початку СЧВ, незважаючи на нижчі показники ураження нирок, спостерігається вища смертність внаслідок вищого поширення супутніх захворювань. Наявність шкірного вовчача не впливає на смертність,

і загальний СКС становить 0,6 [18]. Ризик смертності від усіх причин є особливо високим серед молодих пацієнтів, з 5,5-кратним підвищенням серед пацієнтів віком менше 45 років [19].

П'ятирічна виживаність пацієнтів, яким діагноз встановлено до 50 років становить 99,5%, а десятирічна – 97,8%. Для тих, кому СЧВ діагностовано у віці 50 років і старше, ці показники складають 94,9% та 89,5% відповідно [20].

## 1.2 Етіологія та патогенез системного червоного вовчачка

На сьогодні *етіологія* СЧВ залишається не до кінця з'ясованою. Розвиток захворювання ґрунтується на генетичній схильності, але його виникнення та загострення індукуються впливом факторів навколишнього середовища, таких як ультрафіолетове опромінення, вірусні інфекції, дія ліків і токсинів, дефіцит вітаміну Д [21].

Доказом значної ролі генетичних факторів є вищий рівень захворюваності серед родичів. Так, серед родичів першого ступеня спорідненості цей ризик підвищується в 10,3 раза, а другого і третього порядків – у 3,6 раза. Ризик інших аутоімунних захворювань підвищується відповідно у 2,1 та 1,4 раза [18].

Багато генів схильності до СЧВ мають відомі імунні функції та кодують компоненти кількох імунних процесів. Зокрема це процес кліренсу імунних комплексів за участю системи комплементу (дефіцит C1q, C2, C4) та фагоцитів; механізми вродженого імунітету (вироблення інтерферону та NFκB); внутрішньо-клітинної передачі сигналу у Т- і В-лімфоцитах. Крім того, зараз активно вивчається роль епігенетичних модифікацій та мікроРНК у розвитку СЧВ [22, 23]. У хворих на СЧВ виявлено значне зниження інтенсивності фагоцитозу апоптотичних тілець, внаслідок чого вони піддаються процесу вторинного некрозу і їхні аутоантигени стають доступними для клітин імунної системи [24].

Також у деяких пацієнтів із СЧВ спостерігається надмірна експресія генів Тол-подібних рецепторів (англ. Toll-like receptor, TLR) 7-го та 9-го типу,



лігандами яких є нуклеїнові кислоти мікроорганізмів. Як відомо, при їх активації індукується вироблення прозапальних цитокінів та інтерферонів (ІФН) 1 типу (ІФН-1), основним з яких є ІФН альфа [25].

У багатьох дослідженнях виявлено зв'язок між СЧВ та Епштейн-Барр вірусною (ЕБВ) інфекцією. У більшості хворих на СЧВ (99,5%) спостерігається інфікованість ЕБВ. Однак статистична значимість цієї знахідки зменшується великою часткою заражених здорових дорослих (95%). У людей віком до 20 років різниця між хворими на СЧВ та здоровим контролем є більш очевидною, оскільки поширеність ЕБВ-інфекції у контрольній популяції нижча – інфіковано лише 70%, тоді як майже всі хворі на СЧВ педіатричного профілю, інфіковані ЕБВ (99,6%). Показано, що у пацієнтів із СЧВ є принаймні в 10 разів збільшена кількість периферичних В-клітин, інфікованих ЕБВ, порівняно зі здоровими особами. Це збільшення пов'язане з підвищеною активністю захворювання та не залежить від прийому імуносупресивних препаратів [26,27]. Крім того, у мононуклеарних клітинах периферичної крові виявлено аномально високе вірусне навантаження у хворих на СЧВ порівняно зі здоровим контролем [28]. Також існують дані про зв'язок СЧВ із цитомегаловірусною інфекцією, парвовірусом В19, бактеріальними інфекціями [29].

Надмірне ультрафіолетове опромінення здатне посилювати прояви СЧВ та збільшує частоту висипу по типу “метелик” в дебюті. Проте його роль у виникненні захворювання залишається сумнівною. Експериментальні дані дозволяють припустити, що його вплив призводить до посиленого утворення активних форм кисню та подальшого пошкодження ДНК, утворення нових форм аутоантигенів та аутореактивних Т-клітин [30, 31].

Доведена здатність деяких лікарських препаратів викликати медикаментозний системний червоний вовчак (МСЧВ). Найпоширенішими з них є інтерферон-альфа, ізоніазид, рифампін, фенітоїн, метилдопа, сульфасалазин, хлорпромазин, карбамазепін, етосуксимід, пропілтіурацил. Існують повідомлення про асоціацію МСЧВ із застосуванням статинів,

інгібіторів АПФ, інгібіторів протонної помпи, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), пероральних контрацептивів, препаратів мелатоніну, ехінацеї, паростків люцерни. Серед імунобіологічних препаратів відома здатність інгібіторів фактору некрозу пухлин індукувати МСЧВ. [32, 33].

Згідно з даними метааналізу виявлено невеликий, але статистично значущий зв'язок між поточним курінням та розвитком СЧВ (ризик підвищується у 1,86 раза). Однак у колишніх курців цей рівень залишався на рівні загальнопопуляційного [34].

*Патогенез СЧВ* характеризується значною гетерогенністю відповідно до різних генетичних та зовнішніх етіологічних чинників. Проте спільним є порушення імунної толерантності та утворення аутоантитіл до ядерних антигенів (нуклеїнових кислот і зв'язаних з ними білків), деяких компонентів клітинних мембран, імуноглобулінів, факторів коагуляції. Ураження органів опосередковується імунними комплексами і аномальною активацією Т-лімфоцитів та інших імунних клітин [21,35]. У патогенезі СЧВ важливу роль відіграють механізми як вродженого, так і набутого імунітету.

*Роль вродженого імунітету.* Ключовим моментом у розвитку СЧВ є потрапляння хроматину у міжклітинний простір, де він стає доступним для контакту з Тол-подібними рецепторами дендритних клітин [35]. Це веде до активації останніх, презентації ядерних антигенів Т-лімфоцитам, інтенсивного вироблення цитокінів, серед яких основним є ІФН-1. За сучасними уявленнями саме ІФН-1 та продуктам експерсії стимульованих ним генів відводиться ключова роль у патогенезі СЧВ [36, 37]. Основні його ефекти такі:

- сприяння виживанню та диференціації аутореактивних Т- і В-лімфоцитів [36];
- індукція продукції аутоантитіл В-лімфоцитами (за посередництва фактора активації В-лімфоцитів (англ. B-cell activating factor (BAFF) або B Lymphocyte Stimulator (BLyS))) [36];
- посилення дозрівання дендритних клітин [38,39];

- активація нейтрофілів та посилення виділення ними ядерного матеріалу у процесі нетозу [40].

Персистуюча активація сигнального шляху ІФН-1 у пацієнтів з СЧВ корелює з активністю та тяжкістю захворювання, що робить його важливою терапевтичною мішенню [41].

Також показана роль ІФН-1 в патогенезі нейролюпусу у результаті здатності активувати мікрогліальні клітини, які набувають здатності поглинати нейронні структури, зменшуючи кількість синапсів [42].

*Роль набутого імунітету.*

*В-лімфоцити.* Поручена центральна і периферична імунна толерантність та посилена стимуляція В-клітинних рецепторів (англ. B-cell receptor, BCR), TLR, рецепторів BAFF призводить до виживання та клональної проліферації аутореактивних В-лімфоцитів, їх диференціації у плазмоцити, що синтезують аутоантитіла [43]. В експериментах на мишачих моделях СЧВ показано підвищену активність Брутон-кінази у В-лімфоцитах тварин. Цей фермент активується при стимуляції В-клітинних рецепторів і запускає процес диференціації В-лімфоцитів та синтезу антитіл. Блокатори Брутон-кінази вже використовуються для лікування В-клітинних лімфом, досліджується їх можливе використання при ревматоїдному артриті та СЧВ [44, 45].

*Т-лімфоцити* відіграють одну з ключових ролей у патогенезі СЧВ завдяки секреції прозапальних цитокінів, стимуляції синтезу аутоантитіл В-лімфоцитами, підтримання активності захворювання за рахунок накопичення аутореактивних Т-клітин пам'яті [46]. На сьогодні відомо багато патогенетичних механізмів порушення функції Т-лімфоцитів. Найважливішими серед них є:

1. Зниження продукції ІЛ-2 Т-лімфоцитами внаслідок аномальної відповіді на активацію Т-клітинних рецепторів (англ. T-cell receptor – TCR). ІЛ-2 зазвичай є прозапальним цитокіном, але також необхідний для розвитку та функціонування Т-супресорів, функція яких порушена при СЧВ.

У мишачих моделях СЧВ доведено позитивний ефект застосування ІЛ-2 [47].

2. Підвищена активність кінази mTOR (mammalian target of rapamycin – «мішень рапаміцину у ссавців») у Т-лімфоцитах [48].
3. Підвищення синтезу Т-лімфоцитами ІФН-гамма, який сприяє втраті імунної толерантності та стимулює виділення ВАFF моноцитами [49].
4. Активація синтезу прозапального інтерлейкіну-17 Т-хелперами-17 [50].
5. Спадкові порушення транспорту холестеролу з Т-лімфоцитів, внаслідок чого він накопичується всередині клітин і стимулює їх активацію та проліферацію. Цей механізм характерний і для дендритних клітин [51].
6. Надмірна активація В-лімфоцитів. У Т-хелперах пацієнтів із СЧВ відзначається підвищена експресія ліганда CD40 (CD40L), який при взаємодії із CD40 на поверхні В-лімфоцитів посилює вироблення ними антитіл до двоспіральної ДНК [52]. Вищенаведені механізми схематично представлені на рис. 1.1.

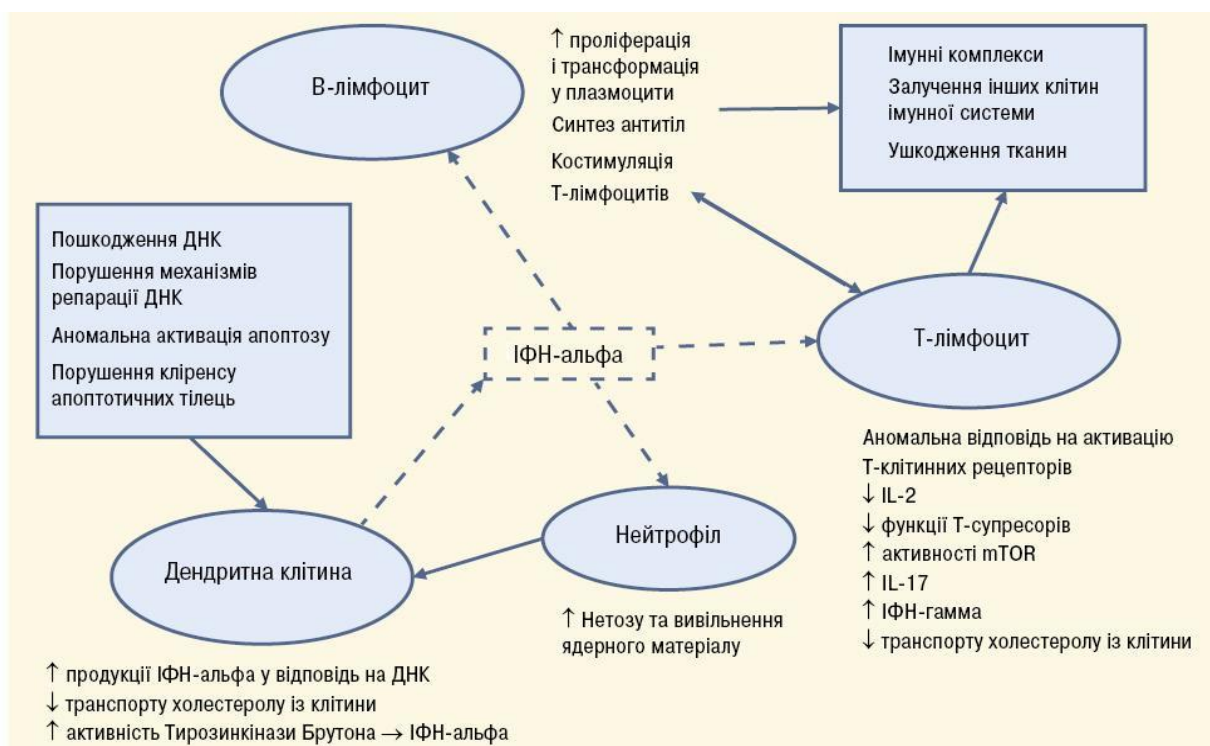


Рис. 1.1 Схема порушень в роботі імунної системи, що лежать в основі патогенезу СЧВ (адаптовано за: Lo M.S. et al., 2018 [35])

Основним механізмом ушкодження тканин є відкладення імунних комплексів із подальшою активацією системи комплементу. Далі виникає інфільтрація тканин макрофагами та іншими клітинами, розвивається запальний процес [35].

### **1.3 Діагностика та лікування системного червоного вовчачка**

СЧВ характеризується різноманітними мультисистемними проявами, що часто зумовлює тривалу затримку у встановленні діагнозу. Згідно з різними дослідженнями, проведеними у великих спеціалізованих центрах, середній час відтермінування діагностики становив близько 2 років (ймовірно, вони охоплювали переважно пацієнтів з важкими формами хвороби) [3, 53]. У 2018 р. у Великій Британії проведено дослідження шляхом онлайн-анкетування учасників форуму пацієнтів з СЧВ. Згідно з його результатами середній час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу становив 6 років 11 міс, що, ймовірно, пов'язано з охопленням усіх категорій пацієнтів, у тому числі з легкою формою захворювання та повільно прогресуючим перебігом [4]. Високий індекс підозри на СЧВ є дуже важливим, тому у разі наявності клінічних проявів з боку двох і більше систем організму, що не мають однозначного пояснення, слід провести дообстеження з приводу СЧВ [54].

Основним скринінговим лабораторним маркером СЧВ є визначення титру антинуклеарних антитіл (АНА). Проте практично не існує чіткої регламентації показань до його призначення. Один з нечисленних прикладів – рекомендації з дослідження антинуклеарних антитіл (Antinuclear Antibody (ANA) Testing Protocol) Британської Колумбії (провінція Канади), створені у 2013 році [55]. Згідно з ними призначення аналізу крові на рівень АНА є доцільним і може зробити внесок у встановлення діагнозу, лише якщо скарги пацієнта, анамнез, дані фізикального обстеження чи рутинних лабораторних методів вказують на СЧВ, системну склеродермію, синдром Шегрена, змішане захворювання сполучної тканини або дермато- чи поліміозит. У таких пацієнтів зазвичай

відмічають принаймні одну з наступних клінічних ознак, що не пояснюється іншими причинами:

- артрит;
- плеврит або перикардит;
- фоточутливий висип;
- лабораторні дані про порушення функції нирок;
- гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенія або нейтропенія;
- зміни шкіри, характерні для СЧВ, склеродермії, дерматоміозиту або васкуліту;
- клінічні чи лабораторні ознаки міозиту;
- феномен Рейно;
- неврологічні симптоми.

За відсутності вищеперелічених проявів позитивний тест на АНА лише утруднює діагностичний процес, оскільки позитивний результат часто виявляють при багатьох неревматичних станах (вірусні інфекції, онкологічні захворювання, тиреотоксикоз, захворювання печінки). До того ж, досить високою є поширеність АНА у здорових осіб – 3-15%. Продукція цих аутоантитіл дуже залежить від віку та збільшується до 10-37% в осіб старше 65 років. Деякі ліки (статини, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори АПФ, НПЗП) також можуть викликати підвищення рівня АНА [55].

Раннє встановлення діагнозу має важливе значення як для здоров'я пацієнта, так і для системи охорони здоров'я в цілому. Так, у пацієнтів із затримкою діагностики менше ніж на 6 міс відмічаються нижча частота рецидивів та менші витрати на лікування порівняно з пацієнтами із затримкою більше 6 міс [56]. По мірі зростання часу відтермінування встановлення діагнозу у пацієнта збільшується активність хвороби на момент діагностики, накопичується пов'язане з хворобою ураження органів, а також знижуються показники фізичного та психологічного благополуччя [57].

Іншим важливим аспектом, що впливає на відтермінування діагнозу, є вік дебюту СЧВ. Вважається, що це захворювання найчастіше виникає у молодих

людей віком 20-30 років. Проте останнім часом все більше досліджень вказують на більш пізній середній вік дебюту СЧВ. Для прикладу, у Великій Британії цей показник становить 47,9 року, а у штаті Каліфорнія (США) – 43,9 року [58, 59].

Актуальними на даний момент є класифікаційні критерії СЧВ, створені у 2019 році Європейською антиревматичною лігою (EULAR) спільно з Американським коледжем ревматології (ACR). Їх чутливість становить 96 %, специфічність – 93 % [60]. Згідно з ними вхідним критерієм є наявність АНА у титрі 1:80 і більше при використанні клітин перещеплювальної епітеліоїдної лінії аденокарциноми гортані людини Нер-2 або еквівалентному позитивному тесті хоча б 1 раз. Далі оцінюється наявність клінічних проявів СЧВ (їх розділено на кілька доменів; з кожного домену враховують лише критерії з найбільшою кількістю балів), кожному з яких присвоєно певний бал:

*Конституційний:*

- Лихоманка (температура тіла  $>38,3$  °C) – 2.

*Гематологічний:*

- Лейкопенія ( $<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) – 3.
- Тромбоцитопенія ( $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ ) – 4.
- Аутоімунний гемоліз – 4.

*Нейропсихіатричний:*

- Делірій – 2.
- Психоз – 3.
- Судоми – 5.

*Слизово-шкірний:*

- Нерубцева алопеція – 2.
- Виразки у ротовій порожнині – 2.
- Підгострий шкірний або дискоїдний вовчак – 4.
- Гострий шкірний вовчак – 6.

*Серозний:*

- Плевральний або перикардіальний випіт – 5.

- Гострий перикардит – 6.

*Суглобовий:*

- Ураження суглобів (синовіт двох чи більше суглобів, що характеризується набряком чи випотом або біль у двох чи більше суглобах, що супроводжується ранковою скутістю тривалістю щонайменше 30 хв) – 6.

*Нирковий:*

- Добова протеїнурія  $>0,5$  г/л – 4.
- Вовчаковий нефрит II або V класу – 8.
- Вовчаковий нефрит III або IV класу – 10.

*Антифосфоліпідні антитіла:*

- Позитивні антитіла до кардіоліпіну,  $\beta$ -2-глікопротеїну, вовчаковий антикоагулянт – 2.

*Білки комплементу:*

- Низький рівень C3 або C4 – 3.
- Низький рівень C3 і C4 – 4.

*СЧВ-специфічні антитіла:*

- Позитивні антитіла до двоспіральної ДНК (дсДНК) або Sm-антигену – 6.

Діагноз СЧВ встановлюється за наявності 10 та більше балів і хоча б одного клінічного критерію.

Диференційну діагностику СЧВ найчастіше проводять з іншими ревматичними захворюваннями (ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, хвороба Стілла у дорослих, хвороба Бехчета, системна склеродермія), інфекційними захворюваннями (парвовірусна інфекція, герпесвірусні інфекції, вірусні гепатити В і С, ВІЛ-інфекція, сепсис, інфекційний ендокардит), злоякісними новоутвореннями (зокрема лімфомами) [1].

Нерідкісним є встановлення хибних діагнозів, які пізніше, при неефективності терапії чи появі більш специфічних проявів, змінюються на СЧВ. В літературі існує недостатньо даних щодо закономірностей процесу



діагностичного пошуку, тому його дослідження на українському контингенті хворих на СЧВ може бути корисним для удосконалення діагностики цього захворювання в Україні.

Враховуючи наявні труднощі в діагностиці СЧВ актуальним завданням залишається також пошук нових біомаркерів, які б дозволили збільшити ефективність його виявлення, а також моніторингу та прогнозування перебігу.

Ці зусилля є важливими з кількох причин:

- гіпер- та недодіагностика СЧВ є поширеним явищем, навіть серед досвідчених ревматологів;
- практично не існує ефективних інструментів для ідентифікації передвісників та ранньої діагностики загострень СЧВ;
- стратифікація ризиків пацієнтів з метою предикції специфічних моделей ураження органів поки є неможлива, хоча потенційно могла б дозволити розробляти профілактичні терапевтичні стратегії;
- повільна, порівняно з іншими ревматичними захворюваннями, розробка препаратів для лікування СЧВ [61, 62].

За даними аналізу літератури для подальшого дослідження обрано кілька потенційних маркерів активності аутоімунного процесу та ураження органів-мішеней: інтерлейкін-2 (ІЛ-2), сироватковий амілоїд А (САА), феритин, васкулярний ендотеліальний фактор росту А (vascular endothelial growth factor А – VEGF-A), розчинний рецептор васкулярного ендотеліального фактора росту 1-го типу (sVEGF-R1) та ендотелін-1 (ЕТ-1).

ІЛ-2 – цитокін з подвійними про- і протизапальними властивостями, що відіграє важливу роль у підтриманні балансу між недостатністю та гіперактивністю імунітету. У високих дозах стимулює протипухлинний імунітет, а в низьких підтримує субпопуляцію регуляторних Т-лімфоцитів та зменшує вираженість аутоімунних захворювань [63]. Його рівень знижується в дебюті СЧВ, проте зворотно підвищується на фоні лікування [64].

САА є разом з С-реактивним білком, одним із основних білків гострої фази, який продукується гепатоцитами під дією прозапальних цитокінів,

в основному – інтерлейкіну-6. Відома його здатність формувати відкладення амілоїду при хронічних запальних процесах, проте його основна роль вивчена мало. Серед деяких відомих функцій такі:

- індукція синтезу інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-8, фактора некрозу пухлин альфа нейтрофілами;
- подовження часу життя нейтрофілів шляхом супресії апоптозу;
- активація Тол-подібних рецепторів 2-го і 4-го типів;
- участь у механізмах зворотного зв'язку, що забезпечують припинення гострофазової реакції [65].

Раніше показано підвищення САА при СЧВ та кореляцію з активністю захворювання [66].

Феритин – відомий маркер запального процесу, що підвищується, зокрема, при СЧВ. В одному з досліджень виявлено прямий кореляційний зв'язок з рівнем тромбоцитів і гемоглобіну та зворотний з рівнем лейкоцитів, що робить його потенційним маркером активності захворювання та гематологічних порушень [67].

VEGF-A є одним із ключових цитокінів у процесі неоангіогенезу в ході запального процесу і пухлинного росту та вважається основним медіатором ендотеліальної дисфункції при СЧВ. Також чинить прозапальну дію шляхом активізації хемотаксису та інфільтрації тканин моноцитами/макрофагами та лімфоцитами [68, 69]. Він реалізує свої функції через 2 типи рецепторів VEGF-R1 (висока афінність) та VEGF-R2 (низька афінність) [68]. Доведено підвищення VEGF-A при СЧВ порівняно зі здоровими особами, а також у пацієнтів з люпус-нефритом порівняно з пацієнтами без ураження нирок [70, 71].

ET-1 – потужний вазоконстриктор з прозапальними, профібротичними та мітогенними властивостями. Показано, що при СЧВ імунні комплекси та антитіла до ендотеліоцитів стимулюють продукцію останніми ET-1 [72]. При захворюваннях нирок та ниркових проявах ревматологічних захворювань відмічають підвищену внутрішньоренальну експресію ET-1, концентрацію

в сироватці крові та екскрецію із сечею. Разом з тим його роль в позаниркових проявах СЧВ та зв'язок з активністю захворювання вивчені недостатньо [73].

Попередньо проведені дослідження не дають однозначних відповідей на всі питання щодо їх зв'язку з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів та можливості застосування в рутинній клінічній практиці. Тому доцільним є доповнення існуючих даних щодо досліджуваних маркерів при СЧВ, вивчення їх зв'язків між собою, з рутинними лабораторними показниками та клінічними проявами захворювання на українській когорті пацієнтів.

*Лікування СЧВ* часто викликає значні труднощі, що зумовлено швидким прогресуванням захворювання, мультиорганим ураженням та відсутністю чітких уявлень про етіологію та патогенез захворювання. Усім пацієнтам рекомендована модифікація способу життя: відмова від куріння, дозовані фізичні навантаження, нормалізація маси тіла, дієта з підвищеним вмістом поліненасичених жирних кислот, захист від надмірного сонячного опромінення, контроль артеріального тиску, рівня глюкози, ліпідного профілю, планова вакцинація [74].

Метою сучасного лікування СЧВ згідно крнцепції «*treat to target*» є досягнення ремісії або низької активності захворювання [75]. При лікуванні СЧВ досягти повної ремісії (відсутність клінічної активності без застосування ГК та цитостатиків вдається рідко [2]. Проте в ряді досліджень показано, що низька активність хвороби (при прийомі  $GK \leq 7,5$  мг/добу в перерахунку на преднізон, антималярійних препаратів та цитостатиків, що добре переносяться) має порівнянні показники з ремісією щодо запобігання загостренням та ушкодження органів [76, 77].

За останні десятиліття досягнуто значного прогресу в діагностиці та лікуванні СЧВ, що кардинально покращило виживаність та якість життя хворих. В 2023 році було оновлено рекомендації EULAR щодо лікування СЧВ [74].

Проте питання контролю активності даного захворювання є не до кінця вирішеним. У частини пацієнтів на певному етапі вичерпується запас наявних

засобів та виникає потреба в застосуванні медичних препаратів «off-label». У деяких випадках підбір ефективного та безпечного базисного препарату може займати багато часу, що потребує застосування ГК у середніх чи високих дозах протягом цього періоду. Нерідкісними є інфекційні та інші ускладнення, зумовлені призначеними препаратами.

Порівняно із запальними артритамі, в практику лікування яких за останні 20 років впроваджено низку імунобіологічних та таргетних синтетичних препаратів, при СЧВ цей процес є значно повільнішим [5].

Лише в 2011 р. FDA та Європейським агентством з лікарських засобів (European medicines agency – EMA) схвалено перший імунобіологічний препарат беліумаб. За механізмом дії він є моноклональним антитілом до BLyS (B-lymphocyte stimulator) [78]. У 2021 р. FDA та EMA зареєстровано аніфролумаб – блокатор рецептора ІФН-1, одного з ключових цитокінів у патогенезі СЧВ [79].

Ряд препаратів, що можуть бути ефективними при СЧВ, на даний момент проходять клінічні дослідження. Серед них:

- барицитиніб – інгібітор янус-кінази [80];
- фенебрутиніб – інгібітор брутон-кінази [81];
- дапіролізуаб – моноклональні антитіла ліганду CD40 [82];
- ібердомід – інгібітор протеасом (аналог талідоміду) [83];
- обінутузумаб – моноклональні антитіла до CD20 на поверхні В-лімфоцитів [84];
- CAR T-клітинна терапія, спрямована проти В-лімфоцитів є перспективним методом лікування рефрактерних форм СЧВ, що демонструє багатообіцяючі результати, включаючи досягнення тривалої безмедикаментозної ремісії [85].

Тому, зважаючи на відносно невелику кількість доступних засобів у лікуванні СЧВ, актуальним є проведення аналізу ефективності та переносимості застосування наявних препаратів для оптимізації медикаментозної терапії.

Отже, попри значні досягнення у діагностиці та лікуванні СЧВ за останні десятиліття, залишається також значна кількість аспектів, що потребують подальшого удосконалення. Зокрема, тривалість відтермінування встановлення діагнозу значно зменшилася, але досі становить близько 2 років. Доступні лабораторні маркери не можуть дати відповіді на всі питання, що постають перед клініцистом, зокрема практично неможлива рання ідентифікація загострень, предикція характеру ураження органів-мішеней, наявні інструменти оцінки активності захворювання є недосконалими. Спектр ХМАРП, що застосовуються при СЧВ є обмеженим і режими їх застосування потребують оптимізації для збільшення ефективності та безпеки лікування. Подальше вивчення цих питань, зокрема на українській когорті пацієнтів є актуальним для збільшення тривалості та якості життя пацієнтів з СЧВ.

*Основні результати цього розділу висвітлено в наступних публікаціях:*

1. [86] Проценко ГО, Дубас ВВ. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. Укр Ревматол Журн. 2020;82(4):25-34. doi: 10.32471/theumatology.2707-6970.82.15749.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн та методи дослідження

Основна частина дослідження була проведена на базі ДУ “Національний науковий центр ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України”. Дослідження включало ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів, що проходили стаціонарне лікування у відділенні некоронарних захворювань серця, ревматології та терапії, а також амбулаторне лікування в Українському ревматологічному центрі в складі ДУ “Національний науковий центр ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України” в період з 2011 по 2019 роки, а також проспективне дослідження пацієнтів, що проходили лікування в період виконання дисертаційної роботи (2020-2023 роки). Всього в аналіз включено 160 пацієнтів, серед яких 135 (84,4%) жінок та 25 чоловіків (15,6%). Додатково проведено ретроспективний аналіз медичної документації 85 пацієнтів, які перебували під амбулаторним та стаціонарним наглядом співробітників кафедри внутрішньої медицини №3 (до 2011 р. – кафедри внутрішньої медицини №2) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на базі двох ревматологічних клінік (в Олександрівській клінічній лікарні та в клінічній міській лікарні №3 м. Києва) в період з 1994 по 2023 рік, у кожного з яких було визначено рівень РФ в сироватці крові. Це дозволило збільшити об'єм вибірки та більш достовірно оцінити взаємозв'язки між наявністю та рівнем РФ у сироватці крові та клініко-лабораторними характеристиками хворих на СЧВ. Схематично дизайн дослідження зображено на рис 2.1.

Діагноз СЧВ встановлювався відповідно до актуальних на момент курації пацієнта критеріїв: ACR 1982 року (оновлені в 1997 році) [87, 88], Міжнародної організації співпраці клінік системного вовчака (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) 2012 року [89] або ACR/EULAR 2019 року [60].

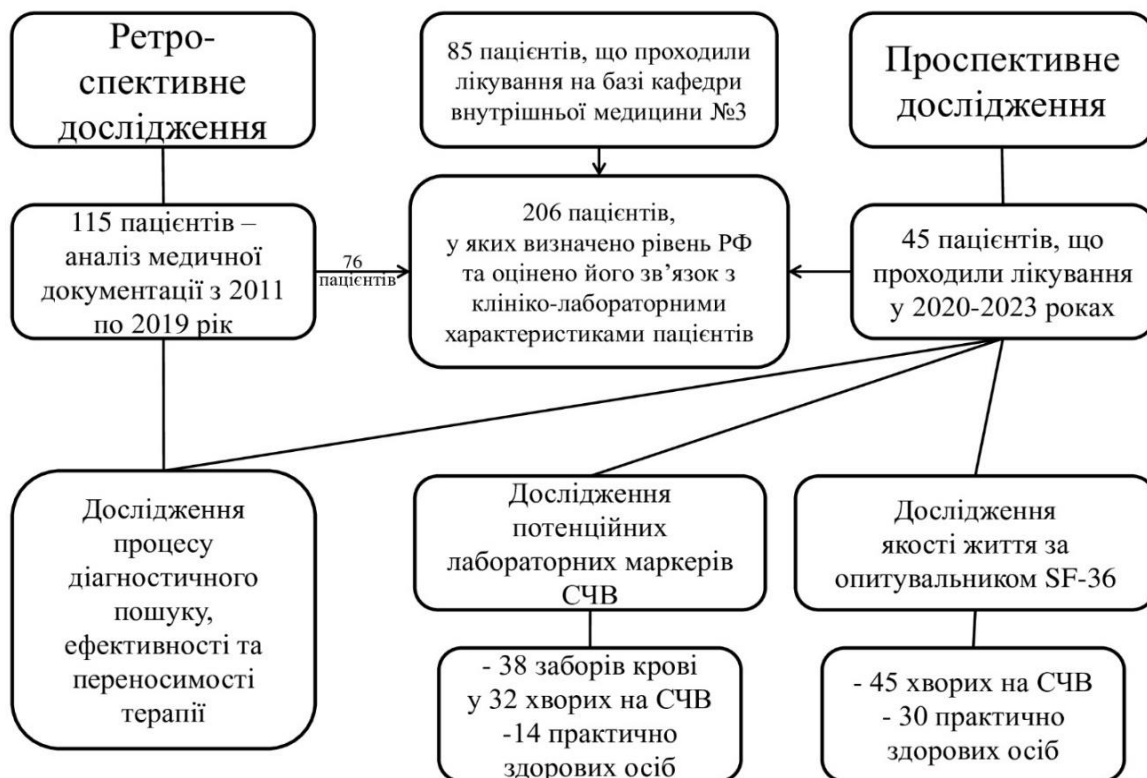


Рис. 2.1 Схема дизайну дослідження

Для відбору пацієнтів користувалися такими критеріями:

Критерії включення:

- діагноз СЧВ згідно актуальних на момент курації пацієнта критеріїв;
- вік старше 18 років;
- підписана інформована згода на участь у дослідженні (для проспективної частини дослідження).

Критерії невключення:

- наявність іншого системного захворювання сполучної тканини;
- вагітність та лактація;
- наявність у поточний момент чи в анамнезі злоякісного новоутворення або лімфопроліферативного захворювання;
- ознаки поточної активної інфекції;
- будь-які інші захворювання, які можуть завадити оцінці активності СЧВ;

- клінічно значуще зловживання алкоголем чи наркотичними речовинами.

Основні демографічні та клініко-лабораторні характеристики включених в дослідження пацієнтів представлені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Характеристика хворих на СЧВ за основними демографічними та клініко-лабораторними характеристиками**

Показники		Кількісна характеристика	Ретроспективна частина (n=115)	Проспективна частина (n=45)
Вік на момент дебюту СЧВ, роки		27,5 (20;35)	26 (19;34)	32,5 (25;40,6)
Вік на момент звернення, роки		35,0 (29;45)	33 (28;42,3)	40,5 (34;50,3)
Тривалість захворювання, роки		6 (3;12)	6 (2,3;12)	5 (3,2;11)
Стать	Чоловіки	25 (15,6)	15 (13)	10 (22,2)
	Жінки	135 (84,4)	100 (87)	35 (77,8)
Ураження суглобів	Всього	143 (89,4)	100 (87,0)	43 (95,6)
	Поліартрит	99 (61,9)	67 (67,7)	32 (71,1)
	Олігоартрит	9 (5,6)	4 (3,5)	5 (11,1)
	Артралгії	34 (21,3)	28 (24,3)	6 (13,3)
	Артропатія Жаку	1 (0,6)	1 (0,9)	0 (0)
Ураження м'язів	Всього	49 (30,6)	13 (28,9)	36 (31,3)
	Міалгії	40 (25)	27 (23,5)	13 (28,9)
	Міозит	9 (5,6)	6 (5,2)	3 (6,7)
Аваскулярний некроз голівки стегнової кістки		13 (8,1)	6 (5,2)	7 (15,6)
Ураження шкіри	Всього	123 (76,9)	88 (76,5)	35 (77,8)
	Висип по типу «метелик»	50 (31,3)	35 (30,4)	15 (33,3)
	Еритематозний висип	57 (35,6)	45 (39,1)	12 (26,6)
	Фотодерматит	33 (20,6)	25 (21,7)	8 (17,8)
	Виразкове ураження	4 (2,5)	3 (2,6)	1 (2,2)
	Геморагічний висип	9 (5,6)	5 (4,3)	4 (8,9)



Показники		Кількісна характеристика	Ретроспективна частина (n=115)	Проспективна частина (n=45)
	Уртикарний висип	1 (0,6)	0 (0)	1 (2,2)
	Дискоїдний вовчак	6 (3,8)	6 (5,2)	0 (0)
	Підгострий шкірний червоний вовчак	2 (1,3)	1 (1,2)	1 (2,2)
Ураження слизових оболонок		38 (23,8)	24 (20,9)	14 (31,1)
Алопеція		46 (28,8)	27 (23,5)	19 (42,2)
Ураження судин	Всього	66 (41,3)	48 (55)	18 (40)
	Синдром Рейно	39 (24,4)	27 (23,5)	12 (26,7)
	Тромбоз	22 (13,8)	16 (13,9)	6 (13,3)
	Ліведо	17 (10,6)	14 (12,2)	3 (6,7)
	Долонний капілярит	8 (5)	6 (5,2)	2 (4,4)
	Дигітальний васкуліт	4 (5)	3 (2,6)	1 (2,2)
	Трофічні виразки	1 (0,6)	0 (0)	1 (2,2)
Ураження серозних оболонок		43 (26,9)	28 (24,3)	15 (33,3)
Гематологічні порушення	Всього	95 (59,4)	66 (57,4)	29 (64,4)
	Лейкопенія	47 (29,4)	31 (30)	16 (35,6)
	Анемія	58 (36,3)	40 (34,8)	18 (40,0)
	Тромбоцитопенія	23 (14,4)	16 (13,9)	7 (8,9)
	Панцитопенія	11 (6,9)	6 (5,2)	5 (11,1)
Ураження серця		58 (36,3)	45 (39,1)	13 (28,9)
Ураження легень		35 (21,9)	30 (26,1)	5 (11,1)
Ураження нирок		79 (49,4)	55 (47,8)	24 (53,3)
Лімфаденопатія		70 (43,8)	49 (42,6)	21 (46,7)
Ураження нервової системи		27 (16,9)	20 (17,4)	7 (15,6)
Лихоманка		87 (54,4)	29 (64,4)	58 (50,4)
Схуднення		22 (13,8)	10 (22,4)	12 (10,4)
Синдром Шегрена		9 (5,6)	8 (6,9)	1 (2,2)
Антифосфоліпідний синдром		17 (10,6)	12 (10,4)	5 (11,1)
Індекс активності (SELENA-SLEDAI), бали		6 (4;9)	6 (4;9)	6 (4;8,75)
Профіль специфічних антитіл (серед пацієнтів, яким він визначався)	АТ-дсДНК	89 (78,8)	59 (78,7)	30 (78,9)
	АТ-Sm	22 (19,5)	17 (22,6)	5 (13,2)
	АТ-Ro/SSA	28 (39,4)	22 (48,9)	7 (25)

Показники		Кількісна характеристика	Ретроспективна частина (n=115)	Проспективна частина (n=45)
	АТ-La/SSB	13 (18,3)	9 (21,4)	4 (14,3)
	АТ-RNP	19 (27,1)	13 (31)	7 (21,4)
	АФЛ-АТ	14 (42,4)	9 (50)	5 (33,3)
	АТ-хроматин	16 (22,9)	10 (23,9)	6 (21,4)
Основні протиревматичні препарати, які отримували пацієнти	Глюкокортикоїди	160 (100)	115 (100)	45 (100)
	Гідроксихлорохін	127 (79,4)	83 (72,2)	44 (97,8)
	Метотрексат	40 (25)	28 (24,3)	12 (26,7)
	Азатиоприн	61 (38,1)	44 (38,3)	17 (37,8)
	Мофетилу мікофенолат	47 (29,4)	25 (21,7)	22 (48,9)
	Циклофосфамід	51 (31,9)	38 (33)	13 (28,9)
	Ритуксимаб	19 (11,9)	10 (8,7)	9 (20)

*Примітки.* Кількісні показники представлені у вигляді медіани та першого і третього квартилів (Me (Q1;Q3)), якісні – абсолютних значень і частоти у відсотках. Клініко-лабораторні прояви та зміст лікування подано за результатами всього спостереження за хворими, індекс активності – на момент первинного звернення. АТ – антитіла, дсДНК – двоспіральна ДНК, Sm – Smith-антиген, RNP – рибонуклеопротеїн, АФЛ-АТ – антифосфоліпідні антитіла.

У кожного пацієнта ретроспективно оцінювали наступні параметри: стать, вік на момент дебюту захворювання та на момент встановлення діагнозу, клінічні прояви в дебюті та їх динаміку, можливі провокуючі чинники, процес діагностичного пошуку, ефективність проведеної медикаментозної терапії, а також спектр та поширеність побічних ефектів. Також оцінювали показники рутинних лабораторних (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, рівень С-реактивного білка, РФ, АНА, антитіл до дсДНК, компонентів комплементу С3 та С4, маркерів вірусних гепатитів (поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), сумарні антитіла до вірусу

гепатиту С)) та інструментальних досліджень (ЕКГ, ехокардіографія, рентгенологічні та ультразвукові методи).

На етапі проспективного дослідження після отримання письмової згоди на участь в дослідженні додатково до оцінки вищеперерахованих параметрів проводили забір венозної крові для подальших лабораторних досліджень (38 зразків від 32 пацієнтів (забір крові повторно здійснювався з інтервалом не менше 6 місяців за умови значної динаміки клінічних проявів та лабораторної активності захворювання)) та анкетування за опитувальником Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire – SF-36 (рекомендований Міжнародним центром дослідження якості життя з адаптованим українським перекладом) для оцінки рівня показників якості життя (45 пацієнтів) [6].

Клінічні прояви реєструвалися ревматологом та/або іншими лікарями-консультантами з використанням діагностичних методів за потреби. Зокрема, у випадку складного шкірного висипу залучався дерматолог; а також невролог, кардіолог та пульмонолог, коли підозрювалося ураження нервової системи, серцево-судинної системи або легень відповідно. Для підтвердження діагнозу синдрому Шегрена проводилися тест Ширмера та тест на продукцію слини. Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) оцінювалася за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (у 58 пацієнтів).

Аваскулярний некроз кісток підтверджувався МРТ у всіх випадках. Синдром Рейно діагностувався шляхом особистого спостереження лікаря з подальшою капіляроскопією. Лихоманка визначалася як температура тіла  $\geq 38,3$  °C у пахвовій западині протягом більше 3 тижнів за останні 3 місяці, яку не можна було пояснити іншими причинами, включаючи інфекції. Люпус-нефрит діагностувався за допомогою біопсії нирок та/або відповідно до критеріїв SELENA-SLEDAI для ураження нирок (циліндрурія – зернисті або еритроцитарні циліндри; гематурія –  $>5$  еритроцитів у полі зору при виключенні сечокам'яної хвороби, інфекцій та інших причин; протеїнурія –  $>0,5$  г/добу, піурія –  $>5$  лейкоцитів у полі зору при виключенні інфекцій) [90].

Усі патологоанатомічні звіти пацієнтів, які пройшли біопсію нирок, були переглянуті для визначення гістологічного класу люпус-нефриту за ISN/RPS [91]. Лімфаденопатія підтверджувалася у випадках збільшення лімфатичних вузлів у більш ніж одній ділянці, яке тривало більше 3 тижнів і не мало іншої встановленої причини. Для виключення інших причин проводилися гематологічні та інструментальні обстеження, включаючи ультразвукову діагностику та/або комп'ютерну томографію, а за необхідності проводилася консультація гематолога. Спленомегалія та серозит підтверджувалися ультразвуковим дослідженням. Втрата ваги вважалася значною, якщо перевищувала 5% маси тіла за 6 місяців або менше. Інші причини, наприклад, гіпертиреоз, депресія тощо, були виключені.

Рутинні лабораторні показники визначалися такими методами:

- загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі – автоматичний аналізатор з ручним підрахунком за необхідності. ШОЕ вимірювалася за методом Вестергрена;
- біохімічний аналіз крові (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, креатинін (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) обчислювали за формулою СКД-ЕРІ [92]), глюкоза, загальний білок альбумін, загальний білірубін та фракції, натрій, калій, кальцій та інші за необхідності, добова протеїнурія) – колориметричний метод;
- ревматоїдний фактор, СРБ, компоненти комплементу С3 і С4 – турбідиметричний метод (тест-системи Biosystems A25, Іспанія);
- імунологічні дослідження: АНА – метод непрямой імуофлюоресценції з використанням тест-систем BioCheck GmbH, Німеччина) – результат вважався позитивним при титрі  $\geq 1:80$ , антитіла до ядерних антигенів (дс-ДНК, Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, хроматину, АФЛ-АТ), антитіла до кардіоліпіну та  $\beta 2$ -глікопротеїну - імуносорбентний ферментний аналіз (ELISA) з використанням тест-систем BioCheck, Німеччина);

- вовчаковий антикоагулянт – коагуляційний метод (Siemens, Німеччина).

Серед інструментальних методів пацієнтам виконувались рентгенологічні дослідження (рентгенографія суглобів, органів грудної порожнини, рентгенівська денситометрія, комп'ютерна томографія суглобів та інших органів за необхідності), ультразвукові (УЗД суглобів, органів черевної порожнини, нирок, малого тазу, щитовидної залози, судин, ехокардіографія), магнітно-резонансна томографія суглобів та головного мозку, електрокардіографія, спірометрія з визначенням дифузійної здатності легень до монооксиду вуглецю (DLco), капіляроскопія нігтьового ложа, біопсія нирки, шкіри та інші в окремих випадках. Об'єм проведення досліджень визначався клінічною необхідністю.

Активність захворювання визначали за індексом SELENA-SLEDAI (1-5 – низька активність; 6-10 – помірна активність; >10 – висока активність). Хворим, у яких визначався рівень РФ активність захворювання перерахована також за шкалою SLEDAI 2k з метою стандартизації цього параметру серед пацієнтів різних центрів. Загострення визначали як зростання індексу SELENA-SLEDAI на >3 бали (легке/помірне) та >10 (важке). Для визначення ремісії користувалися критеріями DORIS (definition of remission in SLE), що базується на таких критеріях: клінічний індекс активності системного червоного вовчака (SLEDAI) рівний нулю (не враховуючи серологічних показників), глобальна оцінка стану лікарем (Evaluator's Global Assessment) < 0,5 (за шкалою 0-3), преднізолон у дозі 5 мг/день або менше, а також стабільне застосування антималярійних препаратів, імуносупресорів та біологічних засобів [93].

При вивченні процесу діагностичного пошуку пацієнтів було розподілено на 3 вікові категорії: до 20 років – 44 пацієнтів (27,5%); 20–40 років – 92 пацієнти (57,5%); старше 40 років – 24 пацієнтів (15%). З метою урівняння кількості хворих в групах обрано саме такі часові межі, а не класичні: до 18 років – ювенільний СЧВ, після 50 років – СЧВ з пізнім початком («late-onset systemic lupus erythematosus»).

Вивчали залежність часу відтермінування встановлення діагнозу від статі, віку на момент дебюту, наявності чи відсутності ймовірного провокуючого фактору, перших проявів захворювання, встановлення хибних діагнозів. Також проаналізовано частоту хибних діагнозів, що встановлювалися та сформовано типові маршрути пацієнтів до встановлення діагнозу СЧВ залежно від динаміки розвитку клінічних проявів. Надалі оцінено розподіл пацієнтів за часом відтермінування встановлення діагнозу.

Для дослідження ефективності та переносимості проведеної терапії визначали тривалість застосування кожного з ХМАРП, динаміку активності хвороби на фоні їх застосування, характер і поширеність побічних ефектів, причини відміни. При недостатній інформативності медичних записів щодо перерахованих параметрів вони виключалися з аналізу. Аналіз виживаності терапії (тривалість періоду прийому препарату до його відміни з будь-якої причини) кожним препаратом проводили за допомогою методу Каплана-Мейера. Включали як повні (від призначення препарату до припинення його прийому з будь-якої причини), так і цензуровані (контакт з хворим було втрачено до завершення спостереження або прийом препарату продовжувався на момент закінчення спостереження) спостереження. Для аналізу виживаності терапії гідроксихлорохіну (ГХХ) включали лише випадки його застосування в монотерапії. Для оцінки застосування ГХХ з метою покращення прогнозу (без окремої оцінки ефективності щодо проявів захворювання) пацієнтів було розділено на дві групи: тих, яким цей препарат призначався додатково до іншої терапії, та тих, кому не призначався. Для кожної з груп визначено тривалість терапії до виникнення загострення та порівняно між собою методом Каплана-Мейера.

Також обчислено кількість та відсоток пацієнтів, у яких розвинувся АНГСК (13 пацієнтів, що становить 8,1%). Вивчено його перебіг, зокрема кількість проведених оперативних втручань та ефективність медикаментозної терапії. Для оцінки факторів ризику виникнення цього ускладнення порівняно основні клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів, в яких розвинувся

та не розвинувся АНГСК (групи співставні за віком дебюту СЧВ, тривалістю захворювання та співвідношенням статей). Групу порівняння було сформовано методом випадкового добору – за часом звернення в установу (n=35).

Для вивчення якості життя разом з 45 хворими на СЧВ за допомогою опитувальника SF-36 проанкетовано 30 здорових осіб, співставних за віком та співвідношенням статей, що сформували контрольну групу. Кожен з показників якості життя порівнювали між групами, а також вивчали їх залежність від клінічних проявів, проведеної терапії, віку на момент дебюту та часу відтермінування встановлення діагнозу.

Наступним етапом було дослідження ІЛ-2, САА, феритину, ET-1, VEGF-A та його розчинного рецептора 1-го типу (sVEGF-R1) як потенційних лабораторних маркерів СЧВ. Для цього створено контрольну групу з 14 здорових осіб. Групи були співставними за віком та співвідношенням статей. Після забору крові здійснювали сепарацію сироватки, яку надалі розливали в пробірки типу «Епіндорф» та залишали для зберігання при температурі  $-80^{\circ}\text{C}$  до моменту визначення концентрації досліджуваних маркерів. Вміст VEGF-A, sVEGFR-1 та ET-1 у сироватці крові пацієнтів досліджували методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів реагентів «Invitrogen» (США). Вміст ІЛ-2 визначали також за допомогою ІФА (тест-системи «FineTest», Китай). Постановки проводили згідно з інструкціями відповідних виробників. Облік здійснювали на імуноферментному аналізаторі «iEMSLabSystems» (Фінляндія). Результати наведено в пг/мл. Концентрацію сироваткового амілоїду А (мг/л) та феритину (нг/мл) визначали за допомогою імунофлуоресцентного методу (тест-системи «Finicare», Китай). Порівнювали отримані показники у дослідній та контрольній групі, у групах пацієнтів з високою (індекс SELENA-SLEDAI  $>10$ ) та низькою чи помірною активністю захворювання SELENA-SLEDAI в діапазоні 1-10); а також у пацієнтів з наявністю чи відсутністю кожного з основних клінічних проявів на момент забору крові.

Ще одним рутинним лабораторним маркером, який часто визначається у пацієнтів з СЧВ є РФ, проте його роль при СЧВ, зв'язок з клінічними проявами і лабораторним показниками та прогностична значимість вивчені недостатньо. Для дослідження можливості його застосування, як допоміжного лабораторного маркера СЧВ було проаналізовано 206 пацієнтів, в яких було визначено рівень РФ в сироватці крові. У групах пацієнтів з позитивним та негативним РФ порівнювали частоту клінічних проявів, лабораторні показники, обсяги застосованої медикаментозної терапії. Також оцінено кореляційні зв'язки рівня РФ в сироватці крові з іншими кількісними характеристиками хворих.

## 2.2 Статистична обробка даних

На основі отриманих даних була сформована база даних в системі Microsoft Excel. Статистичний аналіз виконували на персональному комп'ютері за допомогою пакетів статистичних програм Statistica 10 portable та Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) версії 26.0 та R-Studio.

Нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі дані представляли як середнє (M) та стандартна похибка (SE), при ненормальному – як медіана (Me) та міжквартильний розмах (нижній квартиль; верхній квартиль).

Для порівняння показників у двох групах при нормальному розподілі для порівняння груп використовували Т-критерій Стьюдента, при ненормальному – U-критерій Манна-Уїтні. Результат вважали достовірним при  $p < 0,05$ .

Для порівняння показників у 3-х і більше групах користувалися критерієм Хі-квадрат (для якісних ознак) та критерієм Крускала-Уолліса (для кількісних ознак). При подальших попарних порівняннях враховували поправку Бонфероні.

Для оцінки зв'язків між змінними використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Зв'язок вважали достовірним при  $p < 0,05$ . Силу зв'язку



оцінювали за шкалою Чеддока: 0,1–0,3 – слабкий; 0,3–0,5 – помірний; 0,5–0,7 – виражений; 0,7–0,9 – сильний; 0,9–0,99 – функціональна залежність.

Аналіз виживаності терапії кожним ХМАРП проводили за допомогою методу кривих Каплана-Мейєра. Для порівняння виживаності терапії між препаратами використовували логарифмічний Логранк-тест (logrank test). Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

При дослідженні чинників ризику розвитку АНГСК використовували розрахунки показників відносного ризику (ВР) та довірчого інтервалу (ДІ). Результат вважали достовірним за умови, що довірчий інтервал не перетинає 1.

За допомогою ROC-аналізу (Receiver operator characteristic) визначали діагностичну значущість та порогові значення досліджуваних лабораторних маркерів. Для кожного визначали показник “площа під кривою” (Area under curve – AUC) та інтерпретували його наступним чином: 0,5-0,6 – діагностична значущість лабораторного маркера незадовільна; 0,6-0,7 – середня; 0,7-0,8 – добра; 0,8-0,9 – дуже добра; 0,9-1,0 – відмінна. За допомогою методу бінарної логістичної регресії створено математичну модель взаємозв'язку між підвищенням концентрації САА та ET-1 в сироватці крові та високою активністю захворювання.

З метою прогнозування бінарної вихідної ознаки (позитивність/негативність за РФ) за впливом факторних змінних застосовували метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії.

Дослідження отримало схвалення етичних комісій при ДУ “Національний науковий центр ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України” (протокол № 13 від 22.06.2020) та при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 181 від 29.01.2024). При його проведенні дотримувалися принципів Гельсінської декларації.

### РОЗДІЛ 3

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ ПРИ СИСТЕМНОМУ ЧЕРВОНОМУ ВОВЧАКУ

Середній вік пацієнтів на момент дебюту СЧВ становив  $28,4 \pm 0,87$  року. Медіана – 27,5 (20;35). Достовірної різниці між жінками та чоловіками не виявлено (27 (19;36) та 29 (21;33) року відповідно). В таблиці 3.1 наведено поширеність та частоту клінічних проявів СЧВ в дебюті захворювання.

Таблиця 3.1

#### Поширеність та частота клінічних проявів СЧВ в дебюті захворювання

Клінічний прояв	Кількість пацієнтів (%)
Ураження суглобів	94 (58,8 %)
Лихоманка	65 (40,6 %)
Шкірний висип	63 (39,4 %)
Ураження нирок	21 (13,1 %)
Серозити	15 (9,4 %)
Ураження м'язів	12 (7,5 %)
Гематологічні прояви	11 (6,9 %)
Алопеція	10 (6,3 %)
Ураження слизових	8 (5,0 %)
Ураження серця (міо-/ендокардит)	7 (4,4 %)
Лімфаденопатія	7 (4,4 %)
Тромбоз	5 (3,1 %)
Ураження легень	5 (3,1 %)
Феномен Рейно	4 (2,5 %)
Ураження нервової системи	2 (1,25 %)
Зниження маси тіла	4 (2,5 %)

Серед пацієнтів зі суглобовим синдромом у 67 (71,3%) спостерігався поліартрит, у 4 (4,3%) – олігоартрит з ураженням великих суглобів, у 23 (24,4 %) – артралгії. Сакроілеїт було виявлено у 6 пацієнтів, в одного встановлювався діагноз анкілозивний спондиліт.

Поширеність шкірних проявів в дебюті СЧВ вказана на рисунку 3.1. Сумарна кількість пацієнтів є більшою за 63, оскільки в частини пацієнтів спостерігалось кілька варіантів висипу одночасно.

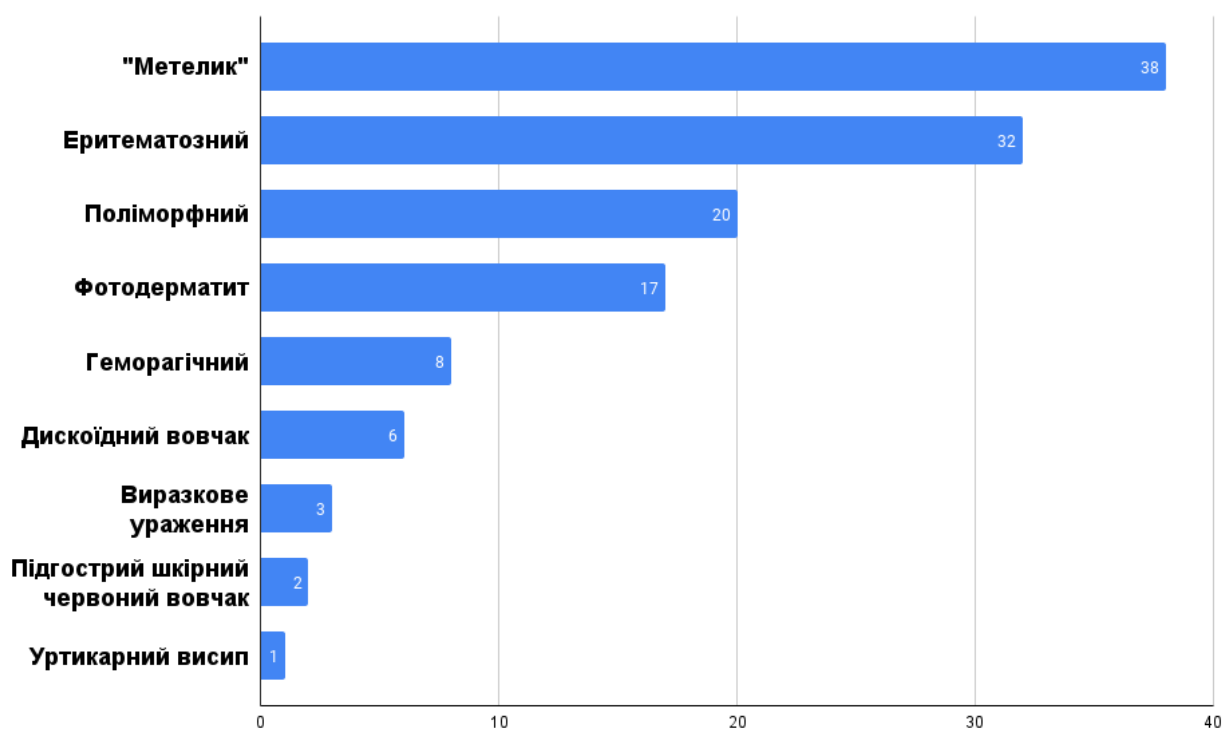


Рис. 3.1 Структура шкірних проявів СЧВ в дебюті захворювання (вказано абсолютну кількість пацієнтів)

Серед них варто виділити рідкісний специфічний варіант ураження шкіри - *підгострий шкірний червоний вовчак* (рисунки 3.2, 3.3). Один з двох пацієнтів увійшов у проспективну частину дослідження. Висипання на шкірі у нього з'явилися за 4 роки до встановлення діагнозу СЧВ. Проходив лікування у дерматолога з діагнозами кільцевидна еритема, мікоз шкіри, вульгарна пухирчатка (під час епізоду пухирчастого висипу) з частковим та тимчасовим позитивним ефектом. Пізніше приєдналися артрит суглобів кистей та стоп і лейкопенія. Остаточо діагноз підтвердився за допомогою біопсії шкіри

(позитивний lupus-band тест). На фоні застосування ГК (починаючи з 40 мг/кг за преднізоном) та ГХХ симптоми повністю регресували.



Рис. 3.2 Підгострий шкірний червоний вовчак, папуло-сквамозний висип (власні спостереження)

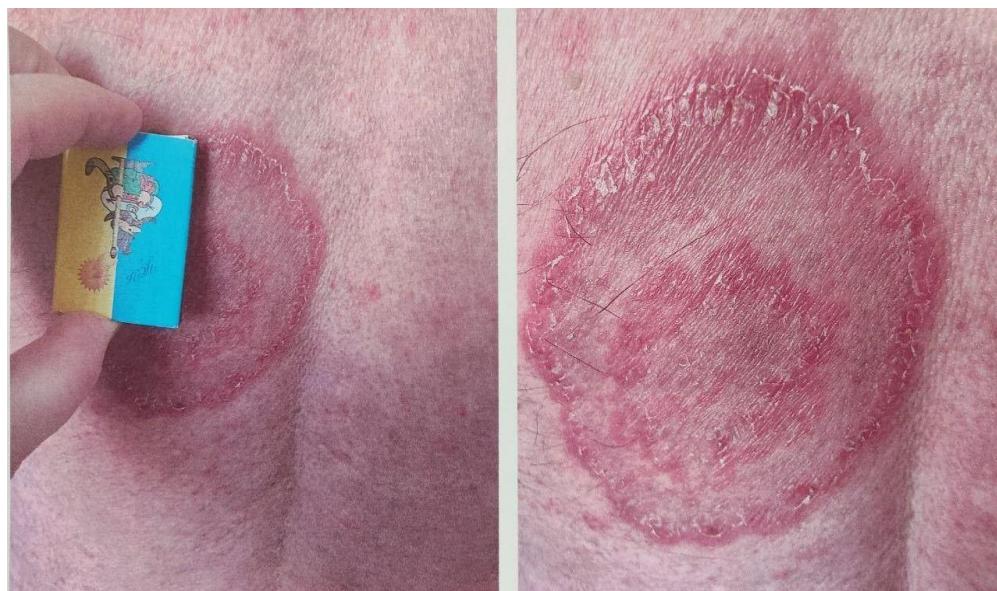


Рис. 3.3 Підгострий шкірний червоний вовчак, поліциклічний анулярний висип (власні спостереження)

37 пацієнтів (23,1%) повідомляли про ймовірний провокуючий фактор розвитку перших симптомів СЧВ. Серед них такі:

- інфекційні захворювання – 14 (гостра респіраторна вірусна інфекція, ангіна, кишкова інфекція);
- інсоляція – 9;
- вагітність – 5;
- пологи – 2;
- прийом медикаментів – 2;
- оперативне втручання – 2;
- психо-емоційний стрес – 2;
- вакцинація (АКДП) – 1.

Достовірної різниці у часі відтермінування встановлення діагнозу серед груп пацієнтів з наявним/відсутнім провокуючим фактором виявлено не було (0,83 (0,31-2,0) проти 0,96 (0,5-2,5) року;  $p=0,404$ ).

Лише у 1 пацієнтки був обтяженим сімейний анамнез – СЧВ у бабусі.

*Середній час затримки встановлення діагнозу становив  $2,45 \pm 0,34$  роки (мінімальний – 1 тиждень, максимальний – 26 років, медіана – 0,83 (0,5;2,3 роки)).* В жінок середній час відтермінування встановлення діагнозу становив  $2,43 \pm 0,21$  року, в чоловіків –  $2,55 \pm 0,51$  року. Різниця між статями є недостовірною ( $p=0,41$ ).

При порівнянні часу відтермінування встановлення діагнозу у вікових категоріях до 20 років, 20-40 та більше 40 років встановлено, що у третій групі цей показник є достовірно вищим ( $1,96$  (1,18-4) року), ніж у першій ( $0,5$  (0,25-2) року) та другій ( $0,63$  (0,42-2) року) (критерій Крускала-Уолліса,  $p=0,01$ ). Отримані результати свідчать про недостатню ефективність діагностики СЧВ у віковій категорії старше 40 років та, відповідно, необхідність посилення настороженості лікарів щодо цього захворювання у осіб середнього та пенсійного віку.

Наступним етапом дослідження стало порівняння тривалості відтермінування встановлення діагнозу у групах пацієнтів залежно від наявності чи відсутності певних клінічних проявів на момент дебюту захворювання. Аналіз дозволив оцінити, які саме симптоми сприяли більш

ранньому виявленню захворювання. Цей підхід є важливим для розуміння факторів, що впливають на своєчасність діагностики, та допомагає ідентифікувати «маркерні» симптоми, які слід враховувати в клінічній практиці. Результати представлені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Тривалість відтермінування встановлення діагнозу СЧВ при різних симптомах в дебюті (роки)**

Ураження		I квартиль	II квартиль (медіана)	III квартиль	p
Лихоманка	-	0,5	1,18	3	<b>0,005</b>
	+	0,25	0,5	1,84	
Ураження суглобів	-	0,33	0,79	2,4	0,46
	+	0,5	1	2,4	
Ураження м'язів	-	0,42	0,96	2,5	0,57
	+	0,5	0,59	1,69	
Шкірний висип	-	0,42	1	3	0,13
	+	0,46	0,5	2	
Алопеція	-	0,44	1	2,4	0,66
	+	0,48	0,5	2,44	
Ураження слизових	-	0,5	1	2,31	0,34
	+	0,23	0,5	2,42	
Серозит	-	0,42	0,96	2,5	0,69
	+	0,5	0,63	1,55	
Гематологічні прояви	-	0,5	1	2,83	<b>&lt;0,001</b>
	+	0,08	0,18	0,5	
Ураження нирок	-	0,5	1	2,83	<b>0,004</b>
	+	0,18	0,5	0,5	

Ураження		I кuartиль	II кuartиль (медіана)	III кuartиль	p
Ураження нервової системи	-	0,5	0,96	2,44	0,12
	+	0,02	0,26	0,5	
Ураження легень	-	0,5	1	2,5	0,1
	+	0,13	0,5	1	
Ураження серця	-	0,42	0,92	2,25	0,94
	+	0,5	0,5	3	
Лімфаденопатія	-	0,42	0,83	2,2	0,4
	+	0,87	1,85	2,87	
Тромботичні події	-	0,46	0,83	2,17	0,37
	+	0,58	1	10	

Хоча б один хибний діагноз встановлювався 87 пацієнтам (54,4%).  
На рис. 3.4 наведені найпоширеніші хибні діагнози.

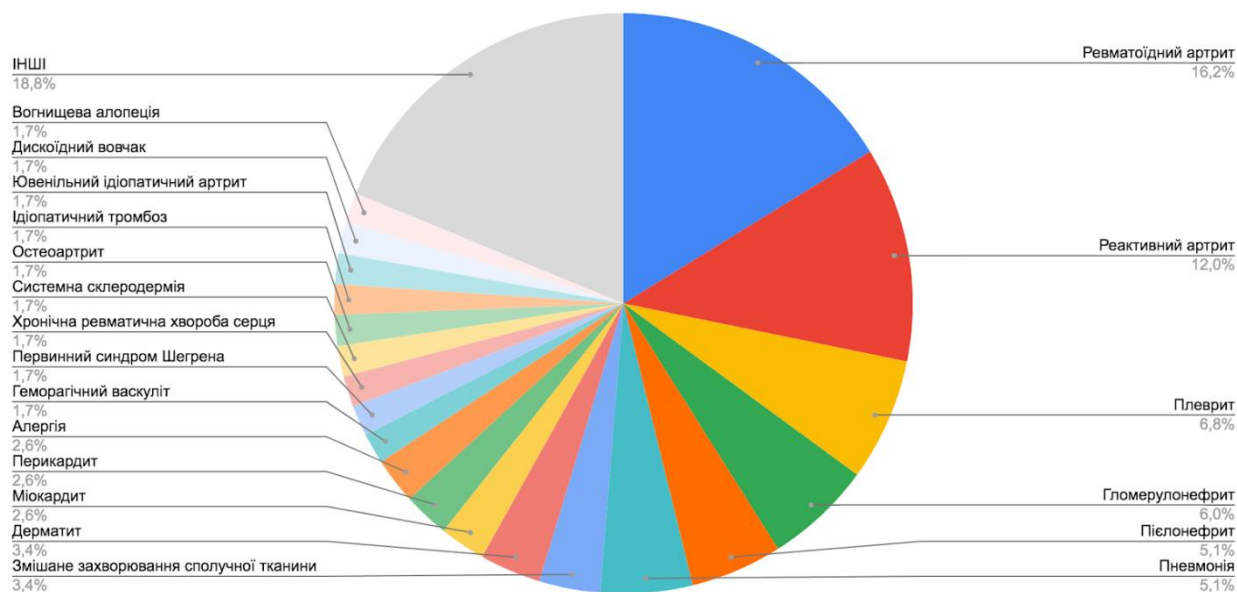


Рис. 3.4 Поширеність хибних діагнозів, що встановлювалися пацієнтам з СЧВ

При порівнянні часу відтермінування встановлення діагнозу серед пацієнтів, яким встановлювалися чи не встановлювалися хибні діагнози виявлено, що у першій групі цей показник є достовірно вищим – 1,84 (0,54-4) проти 0,5 (0,25-1) року ( $p < 0,001$ ). Середні значення – 3,62 та 1,06 роки.

Найпоширенішим хибним діагнозом був ревматоїдний артрит (16,2%). Примітно, що у 4 із 19 таких пацієнтів відмічено низькопозитивний рівень РФ в сироватці крові (підвищення не більше ніж у 3 рази). У 14 пацієнтів причиною перегляду діагнозу була поява таких симптомів, як фебрильна лихоманка, шкірний висип, серозит та зміни в загальному аналізі сечі. У 3 пацієнтів був визначений рівень АНА при першому зверненні в спеціалізований центр, ще у двох пацієнтів – після неотримання відповіді на стандартну терапію. Вищеописане схематично представлено на рис. 3.5.



Рис. 3.5 Шлях пацієнтів з домінуючим суглобовим синдромом до встановлення діагнозу СЧВ (анти-дсДНК – антитіла до двоспиральної ДНК; ГК – глюкокортикоїди)

У верхній частині показаний реальний шлях пацієнтів до встановлення діагнозу. У нижній змодельована ідеальна ситуація, коли вже в дебюті визначено рівень АНА, а при їх позитивності – й інших імунологічних маркерів та встановлено діагноз СЧВ.



Бачимо, що в обох випадках базисним препаратом є метотрексат (MT), і загалом схема лікування є схожою, проте встановлення правильного діагнозу вже в дебюті дає ряд переваг, а саме:

- додавання ГХХ, що покращує довготривалий прогноз;
- правильний вибір препаратів другої лінії при неефективності MT;
- більш ретельний моніторинг виникнення можливих проявів СЧВ.

Серед інших хибних діагнозів, що відмічалися в одного пацієнта, були наступні:

- анкілозивний спондиліт;
- серонегативний спондилоартрит;
- псоріатичний артрит;
- хвороба Рейтера;
- ревматична поліміалгія;
- хвороба Стілла у дорослих;
- ювенільний дерматоміозит;
- кріоглобулінемічний васкуліт;
- недиференційоване захворювання сполучної тканини;
- мультиформна еритема;
- багатформна ексудативна еритема;
- кільцевидна еритема;
- тромбоемболія легеневої артерії;
- ідіопатична інтерстиційна пневмонія;
- первинний антифосфоліпідний синдром (АФЛС);
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- міастенія;
- пемфігус (пухирчатка);
- Епштейн-Барр вірусна інфекція;
- лайм-бореліоз;
- мікоз шкіри;
- лихоманка неясного генезу.

Шлях пацієнтів з більш рідкісними первинними проявами можна підсумувати у вигляді схеми, наведеної на рис. 3.6.



Рис. 3.6 Шлях пацієнтів з більш рідкісними первинними проявами до встановлення діагнозу СЧВ (ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ТІА – транзиторна ішемічна атака)

У більшості випадків ключовими моментами, що наштовхували на правильний діагноз, були неефективність терапії чи поява нових симптомів, характерних для СЧВ.

Серед обстежених пацієнтів у 2 виявлено поєднання суглобового синдрому та геморагічного висипу, що є відносно рідкісним для СЧВ. На рис. 3.7 представлені короткі дані про їх шлях до встановлення діагнозу.



Рис. 3.7 Шлях пацієнтів з поєднанням суглобового синдрому та геморагічного висипу до встановлення діагнозу СЧВ

Особливо нетипові прояви СЧВ відмічені у 1 пацієнтки, в якій захворювання дебютувало в 15-річному віці з артритом, міозиту та фоточутливого висипу, на основі чого встановлено діагноз «ювенільний дерматомиозит». Проте через 3 роки приєднався сечовий синдром (який є вкрай рідкісним проявом при дерматомиозиті), а при дообстеженні виявлено підвищення рівня АНА та антитіл до дсДНК і встановлено діагноз СЧВ (рис. 3.8.).



Рис. 3.8 Випадок дебюту СЧВ, що імітував прояви дерматомиозиту

На основі цієї ситуації варто звернути увагу на два важливі моменти:

- фоточутливий висип є спільним проявом СЧВ і дерматомиозиту;
- при СЧВ можливий істинний міозит з підвищенням рівня креатинфосфокінази у сироватці крові (у 3-5% пацієнтів).

Розподіл пацієнтів за часом відтермінування встановлення діагнозу був наступним (рис 3.9):

- до 1 року – 57,5%;
- 1-2 роки – 16,9%;
- 2-3 роки – 8,1%;
- більше 3 років – 17,5%.

У більшості випадків (57,5%) діагноз встановлювався протягом 1 року від появи симптомів, проте частка пацієнтів з більш тривалою затримкою є досить

значною. Зокрема у 17,5% (28 пацієнтів) він встановлювався більш, ніж через 3 роки після появи перших проявів.

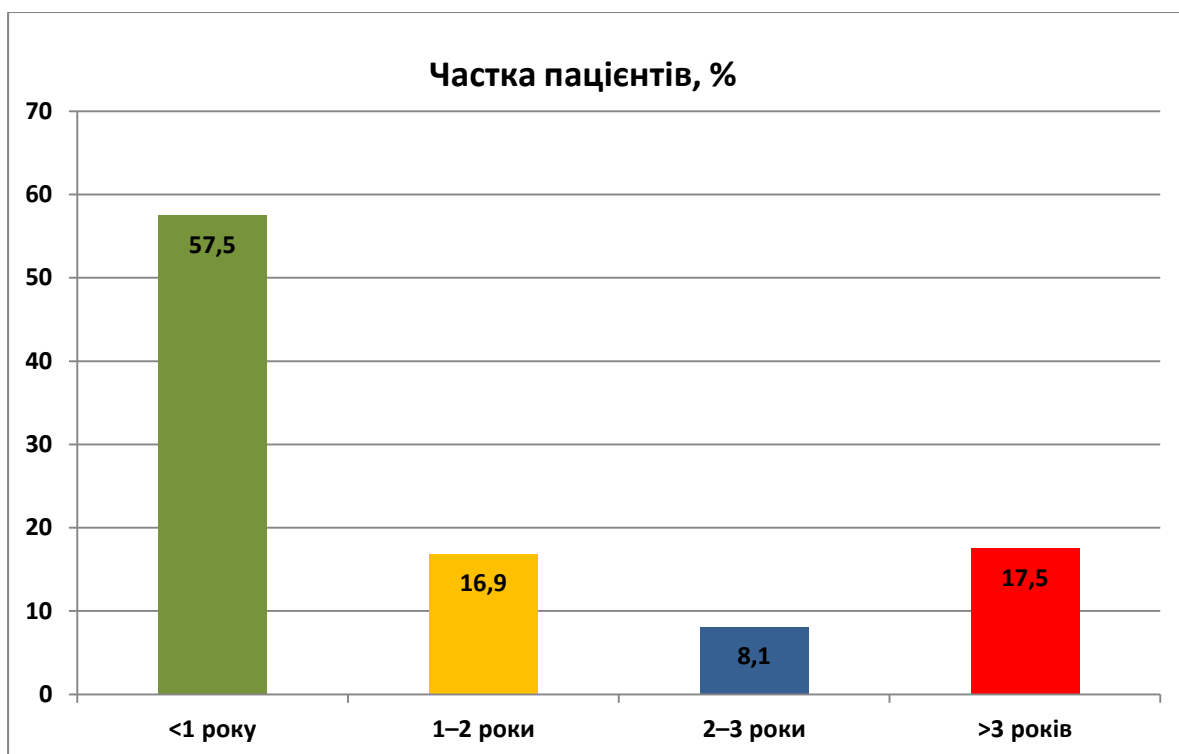


Рис. 3.9 Розподіл пацієнтів за часом відтермінування встановлення діагнозу

Проаналізувавши перебіг захворювання у цієї когорти, отримали наступні результати:

- у 20 пацієнтів протягом тривалого часу основними проявами були артралгії чи артрит; у 7 з них встановлено діагноз ревматоїдний артрит та призначено базисну терапію;
- у 5 пацієнтів домінуючим симптомом протягом тривалого часу був шкірний висип;
- у 1 пацієнтки було встановлено діагноз первинний АФЛС;
- у 1 пацієнта відмічалися рецидивуючі тромбози вен нижніх кінцівок, гостре порушення мозкового кровообігу, а діагноз СЧВ із вторинним АФЛС встановлено через 6 років (після приєднання ураження нирок).
- у 1 пацієнтки протягом 5 років турбували одразу кілька типових для СЧВ симптомів: шкірний висип за типом «метелика»,

фотосенсибілізація та виразки в ротовій порожнині, але остаточний діагноз встановлено лише після приєднання артриту та виявлення панцитопенії.

*Основні результати цього розділу висвітлено в наступних публікаціях:*

1. [94] Проценко ГО, Дубас ВВ. Аналіз відтермінування встановлення діагнозу при системному червоному вовчаку. Укр Ревматол Журн. 2022;87(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16747.
2. [95] Проценко ГО, Дубас ВВ, Узун СВ, Цокало ЯВ, Збаращенко-Гасан МІ. Шкірні прояви при системному червоному вовчаку (випадок з клінічної практики). Укр Ревматол Журн. 2023;91(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17654.

**РОЗДІЛ 4**  
**ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ**  
**МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО**  
**ВОВЧАКА**

Серед ХМАРП, що застосовуються при СЧВ, пацієнтам призначалися ГХХ, МТ, азатіоприн (АЗА), мофетилу мікофенолат (ММФ), циклофосфамід (ЦФ) та ритуксимаб (РТК). В жодного з пацієнтів не застосовувалися інгібітори кальциневрину та белімумаб. У табл. 4.1 наведено кількість пацієнтів, що приймали кожен препарат, причини відміни (досягнення ремісії (або низької активності), побічні ефекти чи недостатня ефективність) та середню тривалість прийому. На рис. 4.1 графічно зображено причини відміни ХМАРП.

Таблиця 4.1

**Інформація про частоту застосування, причини відміни та тривалість прийому ХМАРП при СЧВ**

Препарат	Кількість пацієнтів, які приймали препарат, n (%)	Кількість пацієнтів, дані яких достатньо інформативні, n	Продовжують прийом, n	Причини відміни			Середня тривалість прийому, місяці
				Ремісія або низька активність, n	Побічні ефекти, n	Недостатня ефективність, n	
Метотрексат	40 (25)	31	14	1	8	8	20,0
Азатіоприн	61 (38,1)	40	11	4	13	12	30,2
Гідрокси-хлорохін (монотерапія)	64 (40,0)	38	16	1	4	17	33,3
Мофетилу мікофенолат	47 (29,4)	28	20	2	1	5	36,2
Циклофосфамід	51 (31,9)	32	–	21	8	3	5,4
Ритуксимаб	19 (11,9)	15	8	3	2	2	18,0

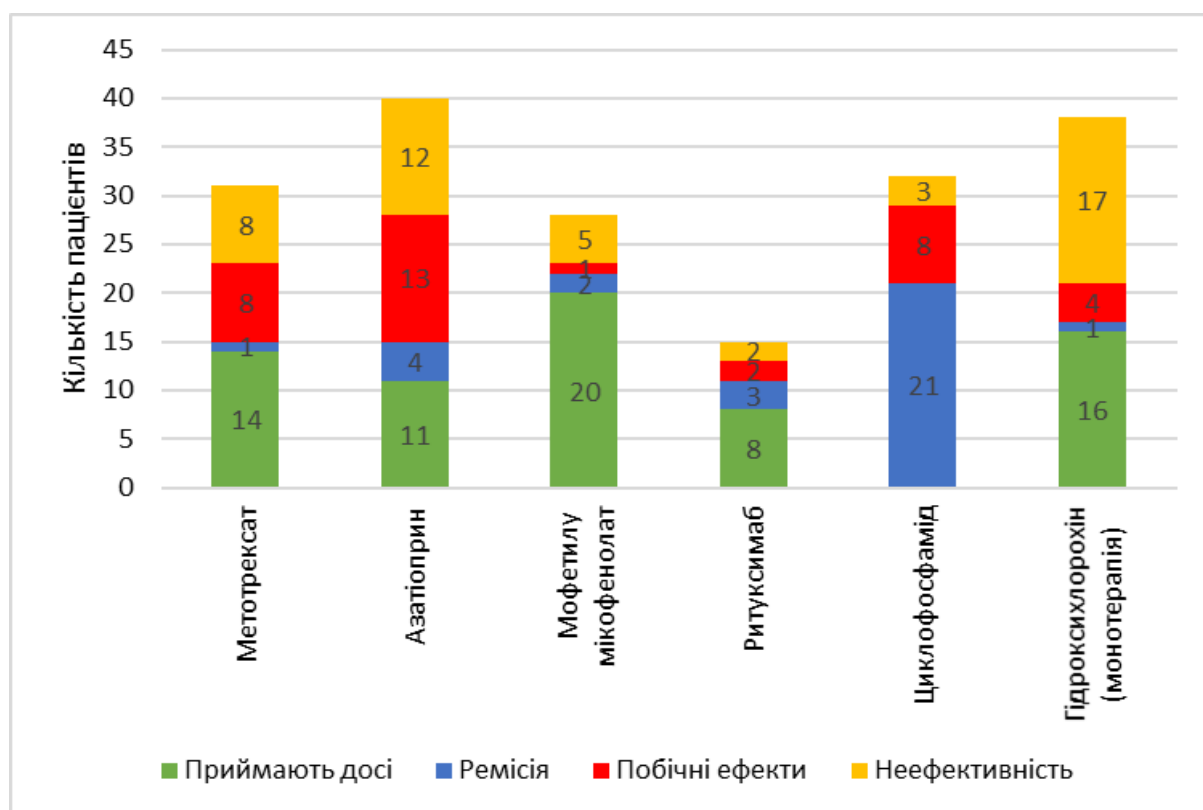


Рис. 4.1 Причини відміни ХМАРП при СЧВ

В таблицях 4.2, 4.3 та 4.4 наведено множинні порівняння частоти відміни ХМАРП через різні причини.

Таблиця 4.2

**Множинні порівняння частоти відміни ХМАРП при досягненні ремісії/низької ефективності захворювання (деескалація терапії)**

**(Хі-квадрат)**

Препарат	Метотрексат	Азатиоприн	Гідроксихлорохін (монотерапія)	Мофетилу мікофенолат	Циклофосфамід	Ритуксимаб
Метотрексат	-	0,378	1,0	0,599	<b>&lt;0,001</b>	0,095
Азатиоприн	0,378	-	0,359	1,0	<b>&lt;0,001</b>	0,376
Гідроксихлорохін (монотерапія)	1,0	0,359	-	0,570	<b>&lt;0,001</b>	0,064
Мофетилу мікофенолат	0,599	1,0	0,570	-	<b>&lt;0,001</b>	0,324
Циклофосфамід	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	0,005
Ритуксимаб	0,376	0,376	0,064	0,324	0,005	-

Бачимо очікувану закономірність, характерну для ЦФ, прийом якого є відносно короткотривалим в режимі індукції ремісії, після чого препарат відміняється, інших значимих відмінностей між препаратами не виявлено.

Таблиця 4.3

**Множинні порівняння частоти відміни препаратів у зв'язку з побічними ефектами (Хі-квадрат)**

Препарат	Метотрексат	Азатиоприн	Гідрокси-хлорохін (монотерапія)	Мофетилу мікофенолат	Циклофосфамід	Ритуксимаб
Метотрексат	-	0,726	0,119	<b>0,027</b>	1,0	0,460
Азатиоприн	0,726	-	<b>0,027</b>	<b>0,005</b>	0,664	0,192
Гідрокси-хлорохін (монотерапія)	0,119	<b>0,027</b>	-	0,385	0,126	1,0
Мофетилу мікофенолат	<b>0,027</b>	<b>0,005</b>	0,385	-	<b>0,029</b>	0,275
Циклофосфамід	1,0	0,664	0,126	<b>0,029</b>	-	0,465
Ритуксимаб	0,460	0,192	1,0	0,275	0,465	-

Отримані результати статистично підтверджують значно кращу переносимість ММФ у пацієнтів, порівняно з іншими імуносупресивними препаратами. Зокрема, частота його відміни через побічні ефекти становить лише 3,6%, що є достовірно нижчим показником порівняно з МТ (25,8%), АЗА (32,5%) та ЦФ (25,0%). Ці дані свідчать про значно кращий профіль безпеки ММФ, проте потребують підтвердження на більших когортах пацієнтів. Також нижча частота відміни ММФ вказує на його потенційно ширше застосування у пацієнтів із обтяженим коморбідним фоном або підвищеним ризиком побічних реакцій.



**Множинні порівняння частоти відміни препаратів через недостатню ефективність (Хі-квадрат)**

Препарат	Метотрексат	Азатиоприн	Гідрокси-хлорохін (монотерапія)	Мофетилу мікофенолат	Циклофосфамід	Ритуксимаб
Метотрексат	-	0,902	0,169	0,674	0,107	0,460
Азатиоприн	0,902	-	0,266	0,393	<b>0,042</b>	0,304
Гідрокси-хлорохін (монотерапія)	0,169	0,266	-	<b>0,043</b>	<b>0,001</b>	0,055
Мофетилу мікофенолат	0,674	0,393	<b>0,043</b>	-	0,454	1,0
Циклофосфамід	0,107	<b>0,042</b>	<b>0,001</b>	0,454	-	0,648
Ритуксимаб	0,460	0,304	0,055	1,0	0,648	-

Бачимо, що ЦФ достовірно рідше було відмінено через недостатню ефективність (9,4%), ніж ГХХ (44,7%) та АЗА (30%).

Варто зауважити, що неможливо точно визначити який вклад ГК та ХМАРП роблять у імуносупресію та, відповідно, інфекційні ускладнення терапії. Оскільки їх виникнення в більшості випадків веде до модифікації базисної протиревматичної терапії через неможливість різкого зниження дози ГК, інфекційні ускладнення надалі розглядаються саме в контексті застосування ХМАРП.

МТ призначали переважно пацієнтам зі шкірно-суглобовими проявами в дозах від 7,5 до 25 мг на тиждень (середнє –  $17,6 \pm 0,8$ ). Звертає на себе увагу досить висока частота відміни через недостатню ефективність та небажані явища на фоні застосування. Серед побічних ефектів, що стали причиною відміни, були такі:

- флегмона гомілки, що ускладнилася сепсисом – 1 пацієнт;

- токсичний гепатит (минув після відміни препарату) – 1 пацієнт;
- шлунково-кишкова непереносимість (виражені нудота та загальна слабкість) – 4 пацієнти;
- непереносимість, характер якої не уточнено в медичній документації – 2 пацієнти.

**АЗА** застосовували як препарат першої лінії при широкому спектрі клінічних проявів та середній активності захворювання або в якості підтримки ремісії після її індукції ЦФ (діапазон доз – 50-150 мг/добу, в середньому  $96,4 \pm 5,9$ ). Основною причиною відміни серед наших пацієнтів були побічні ефекти:

- лейкопенія – 3 пацієнти, у одного пацієнта асоційована з тромбоцитопенією;
- інфекційні процеси – 4 пацієнти: септичний артрит колінного суглоба, гостра дисемінована герпесвірусна інфекція; гнійний процес в ротовій порожнині, загострення хронічного тонзиліту;
- токсикароз та анемія – 1 пацієнт;
- нудота – 3 пацієнти;
- токсичний гепатит – 1 пацієнт (рівень аланінамінотрансферази становив 348 Од./літр, аспартатамінотрансферази – 215 Од./літр; показники нормалізувалися через 2 міс після відміни препарату та застосування гепатопротекторів);
- шкірний висип – 1 пацієнт.

Вагомою перевагою АЗА порівняно з іншими препаратами є достатня безпека застосування у період вагітності [74]. Серед обстежених пацієнтів було 2 жінки, які успішно виносили та народили здорову дитину, не перериваючи прийом АЗА.

**ГХХ** призначали 79,4 % пацієнтів (включаючи моно- та комбіновану терапію). Доза коливалася від 200 до 400 мг на добу. В середньому –  $241,7 \pm 7,2$ . Відомо, що згідно з актуальними рекомендаціями EULAR 2023 року його слід призначати всім пацієнтам із СЧВ [74]. Практично всі пацієнти, яким цей

препарат не призначався, проходили лікування в 2011–2014 рр. Ймовірно, це пов'язано з тим, що попри тривалу історію його застосування при шкірно-суглобових проявах СЧВ, лише наприкінці 2000-х років було остаточно підтверджено, що ГХХ істотно покращує прогноз СЧВ, тому повинен призначатися всім пацієнтам за відсутності протипоказань [96]. Тому, ймовірно, причиною призначення ГХХ не 100% пацієнтів є інерція імплементації міжнародних рекомендацій.

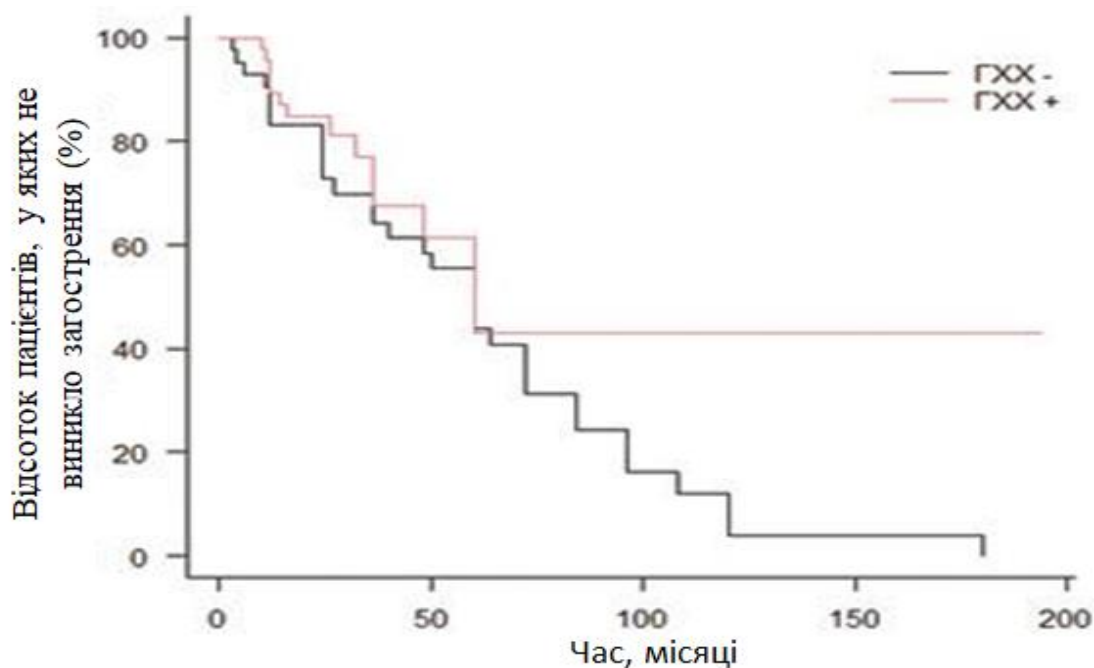


Рис. 4.2 Порівняння частоти загострень СЧВ у групах пацієнтів, що отримували та не отримували гідроксихлорохін ( $p=0,048$ )

Дані щодо прийому ГХХ в монотерапії наведені в табл. 4.1. На відміну від інших ХМАРП, монотерапія була недостатньо ефективною майже у половини пацієнтів (17 з 38). Проте при порівнянні тривалості ремісії до виникнення загострення у групах пацієнтів, що отримували та не отримували ГХХ (незалежно від прийому інших препаратів), відмічено достовірно нижчий ризик загострень у першій групі (рис. 4.2), що ще раз підтверджує необхідність призначення ГХХ всім пацієнтам з СЧВ за відсутності протипоказань.

Побічні ефекти виявлені лише у 9 (7,1%) пацієнтів. Серед них макулопапульозний висип – 3, шлунково-кишкова непереносимість – 3; ретинопатія – 1, тромбоцитопенія – 1, лихоманка – 1. У одного з пацієнтів

із зафіксованим висипом після призначення ГХХ через 2 роки зроблено повторну спробу його призначення, при якій висипу не виникло, і на даний момент пацієнт приймає його вже протягом 3 років. Цей випадок підтверджує можливість і необхідність спроб повторного призначення ХМАРП після епізодів неважких небажаних явищ.

**ММФ** призначався в дозах від 0,5 до 2,5 грама на добу (в середньому  $1,67 \pm 0,13$  грама). Препарат продемонстрував найкращий профіль ефективності та безпеки порівняно з іншими синтетичними ХМАРП. Зафіксовано лише один випадок відміни препарату через побічний ефект – гострий пієлонефрит. У двох пацієнтів прийом ММФ тимчасово припинявся у зв'язку з плануванням вагітності.

Аналіз виживаності терапії різними ХМАРП (рис. 4.3; табл. 4.5) показав, що для ММФ цей показник є достовірно вищим, ніж для інших препаратів (ЦФ не включений в аналіз через коротку тривалість прийому в режимі індукції ремісії у всіх пацієнтів).

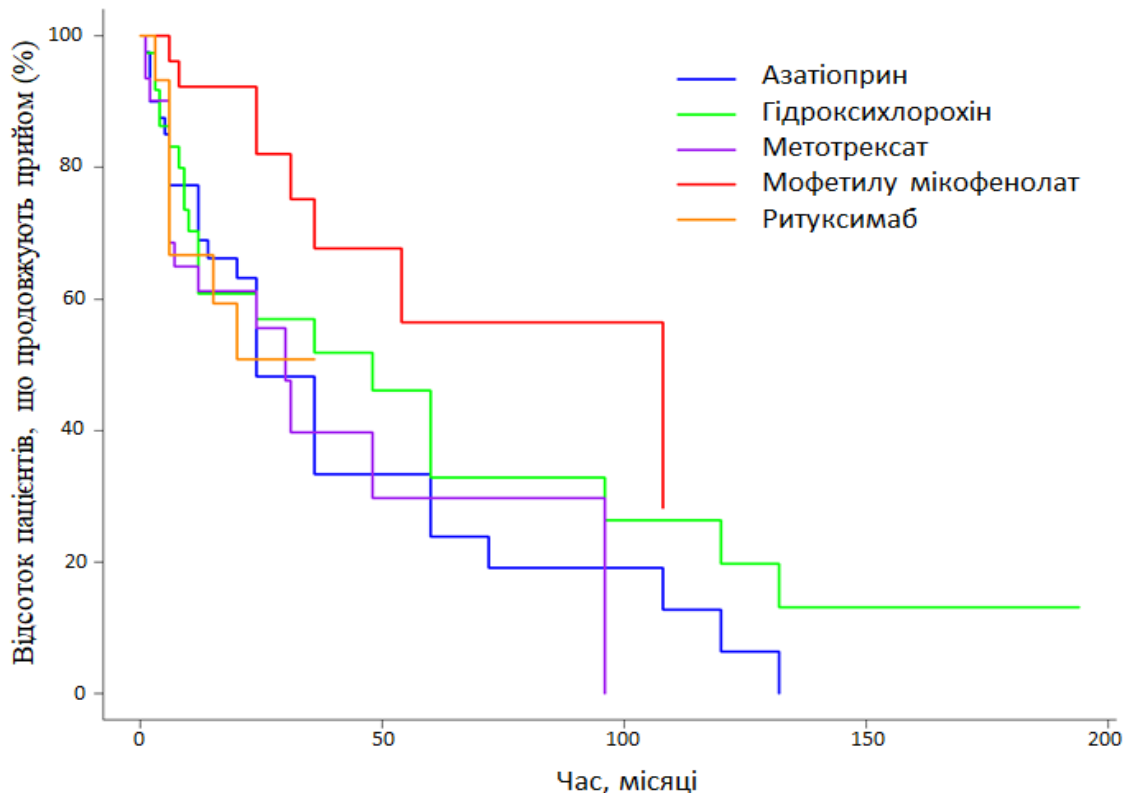


Рис. 4.3 Виживаність терапії синтетичними ХМАРП при СЧВ (враховані лише випадки застосування ГХХ у монотерапії)

Таблиця 4.5

**Порівняння виживаності терапії синтетичними ХМАРП  
при СЧВ (Лог-ранк тест)**

	ГХХ	МТ	АЗА	ММФ	РТК
ГХХ	-	p=0,43 Xi=0,614	p=0,33 Xi=0,938	p=0,08 Xi=3,086	p=0,86 Xi=0,03
МТ	p=0,43 Xi=0,614	-	p=0,792 Xi=0,07	<b>p=0,0076</b> Xi=7,114	p=0,87 Xi=0,028
АЗА	p=0,33 Xi=0,938	p=0,792 Xi=0,07	-	<b>p=0,012</b> Xi=6,3	p=0,83 Xi=0,043
ММФ	p=0,08 Xi=3,086	<b>p=0,0076</b> Xi=7,114	<b>p=0,012</b> Xi=6,3	-	<b>p=0,045</b> Xi=4,036
РТК	p=0,86 Xi=0,03	p=0,87 Xi=0,028	p=0,83 Xi=0,043	<b>p=0,045</b> Xi=4,036	-

**ЦФ** призначався при люпус-нефриті та нейролюпусі. Середня кумулятивна доза становила 9,25 грами. У 18 пацієнтів препарат застосовано внутрішньовенно, 6 – внутрішньом'язово, у 13 – перорально (в деяких пацієнтів почергово використовувалися різні шляхи введення). Достовірної різниці в результатах лікування при різних шляхах введення не відмічено. Окремо варто виділити 2 пацієнтки, які після 6 введень ЦФ в дозі 500 мг кожні 2 тижні 6 разів (за схемою “Eurolypus”) отримали частковий позитивний ефект при хорошій переносимості. Терапію було продовжено перорально до сумарної дози 14 та 16 грам відповідно з досягненням ремісії захворювання. Попри високу ефективність препарату, привертає увагу також висока частота небажаних явищ на фоні застосування, що стали причиною його відміни. Серед них переважають інфекційні – 6 пацієнтів (пневмонія (1), оперізувальний герпес (1), сепсис (1), локальні гнійні процеси (3)) та гематологічні (лейкопенія (1 пацієнт, препарат успішно поновлено після нормалізації рівня лейкоцитів) та

тромбоцитопенія (1 пацієнт)), а також, у 1 пацієнтки – гострий ерозивно-геморагічний гастрит та стоматит.

На особливу увагу заслуговує вплив ЦФ на фертильну функцію. Лише в 1 жінки (із 42) підтверджено ЦФ-індуковану аменорею, що призвела до безпліддя. Ще у 2 пацієнтів (1 чоловік та 1 жінка) виникла необхідність застосування допоміжних репродуктивних технологій (хоча неможливо чітко простежити зв'язок між застосуванням ЦФ та порушенням репродуктивної функції). Наведені дані можуть бути заниженими через ретроспективний характер дослідження і відсутність вказівок щодо репродуктивного здоров'я в медичній документації. За даними літератури, частота порушень репродуктивної функції внаслідок застосування ЦФ є значно вищою [97].

**РТК** призначали при неефективності ММФ та/або ЦФ у пацієнтів з люпус-нефритом. Всім пацієнтам препарат вводили в дозі 500 мг двічі з інтервалом у 2 тижні, курси повторювали кожні 6 місяців. Серед 15 пацієнтів, дані яких були достатньо інформативними, у 11 вдалося досягнути контролю захворювання (зниження добової протеїнурії до рівня нижче 0,5 г/добу, нормалізації рівня креатиніну), 8 з них продовжують застосування РТК в якості підтримувальної терапії. Лише у 2 пацієнтів ефект був недостатнім. У 2 застосування препарату припинено через побічний ефект: бронхообструктивний синдром та лейко- і лімфопенію.

При аналізі кореляційних зв'язків виявлено, що між віком пацієнтів на момент дебюту СЧВ та тривалістю терапії кожним ХМАРП існує достовірний негативний кореляційний зв'язок помірної сили (рис. 4.4). Між часом відтермінування встановлення діагнозу та тривалістю терапії достовірного зв'язку не виявлено (рис. 4.5).

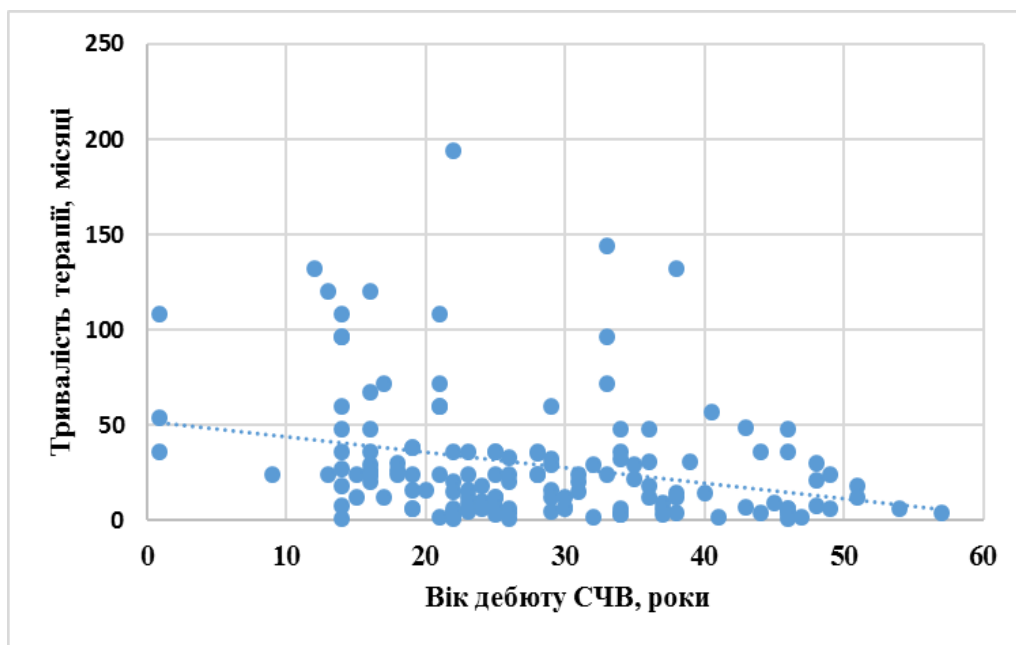


Рис. 4.4. Кореляційний зв'язок між віком дебюту СЧВ та тривалістю терапії кожним ХМАРП та ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ )

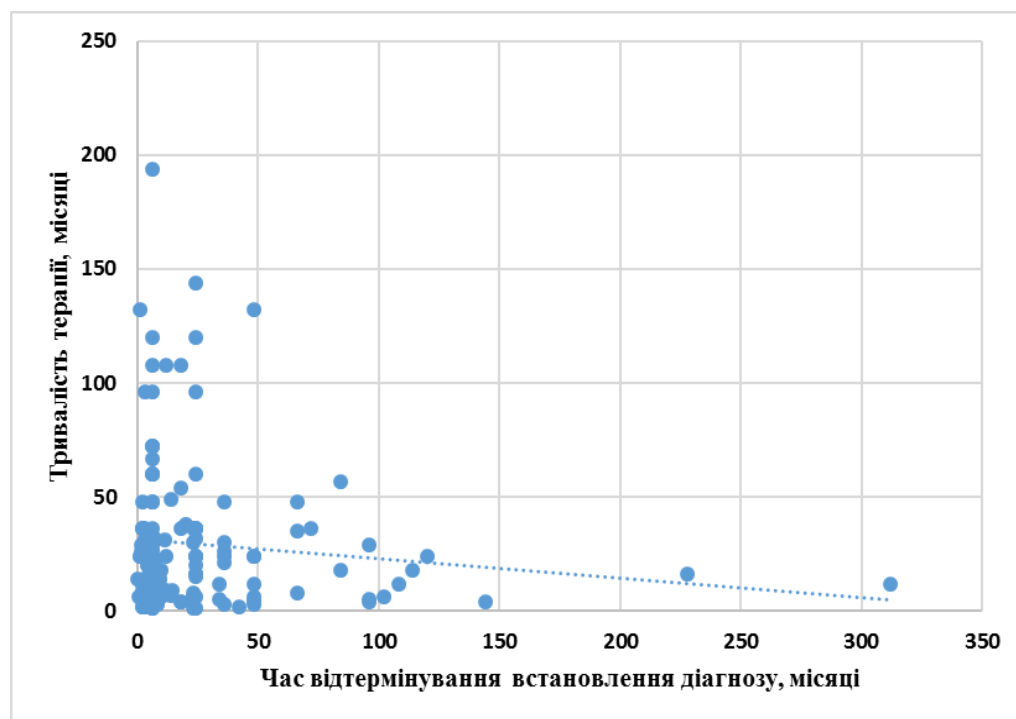


Рис. 4.5 Кореляційний зв'язок між часом відтермінування встановлення діагнозу СЧВ та тривалістю терапії кожним ХМАРП ( $r=-0,031$ ,  $p=0,7$ )

ГК входили в схему терапії СЧВ всіх пацієнтів без виключення. Ремісії на тлі відміни ГК вдалося досягнути лише у 2 пацієнтів. Нижче наведена частота основних небажаних явищ на тлі приймання ГК (хоча у більшості пацієнтів прийом ГК міг бути основним чинником ризику розвитку цих станів,

достовірно встановити причинно-наслідковий зв'язок неможливо через відсутність групи порівняння):

1. Зниження МЩКТ (протягом  $9,66 \pm 1,27$  років спостереження) – у 47 пацієнтів (29,4%): серед них 28 – остеопенія; 19 – остеопороз. У двох пацієнтів зафіксовано низькоенергетичні переломи. Всього двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія проведена 58 пацієнтам.

2. Артеріальна гіпертензія – у 40 пацієнтів (25%), у 32 з них спостерігалось ураження нирок. Серед інших серцево-судинних порушень: ішемічна хвороба серця – 2 пацієнти (1,3%), інфаркт міокарда – 1 (0,6%), гостре порушення мозкового кровообігу – 6 (3,8%), гіперхолестеринемія, що потребувала медикаментозної корекції – 12 (7,5%), серцева недостатність ПА стадії – 3 (1,9%), ПБ – 1 (0,6%); порушення серцевого ритму – 16 (10%, з них надшлуночкові – 13, АВ-провідності – 1; шлуночкові – 2).

3. Ураження ШКТ: виразка шлунка – 1; ерозивний гастрит – 2; хронічний гастродуоденіт – 3. Варто зауважити, що більшість пацієнтів періодично приймали НПЗП, а також невідомою є частота інфікованості *Helicobacter pylori*, що є незалежними чинниками ризику розвитку патології ШКТ, а також частота шлунково-кишкових небажаних явищ могла бути знижена за рахунок прийому інгібіторів протонної помпи чи блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів, що були рекомендовані більшості пацієнтам при наявності факторів ризику та використанні середніх/високих доз ГК [98].

4. Цукровий діабет розвинувся лише у 1 пацієнта у віці старше 45 років.

5. Катаракта – 4 пацієнти.

6. АНГСК – 13 пацієнтів (11 – двобічний, 2 – однобічний) і ще у 1 пацієнтки – аваскулярний некроз дистального епіфізу стегнової та проксимального епіфізу великогомілкової кісток.

Частота артеріальної гіпертензії, ураження ШКТ та порушення вуглеводного обміну значимо не відрізняються від середньостатистичних популяційних показників. Щодо ГК-індукованого остеопорозу, то розроблено



ефективні методи його діагностики, профілактики та лікування, яких слід дотримуватися при веденні пацієнтів з СЧВ. Зокрема, найповніші рекомендації містяться у Настановах Американського коледжу ревматології щодо попередження та лікування ГК-індукованого остеопорозу (2022 рік) [99]. Розвиток катаракти неможливо попередити, проте проведення оперативного втручання в більшості випадків дозволяє повністю вирішити проблему.

АНГСК може бути одним із найважчих ускладнень терапії ГК, хоча іноді при СЧВ спостерігають його розвиток ще до початку їх прийому. Він може асоціюватись з деякими органними ураженнями, синдромом Рейно, антитілами до кардіоліпіну [100]. На сьогодні не існує високоефективних методів профілактики АНГСК. Медикаментозна терапія (бісфосфонати, вазодилататори, антиагреганти, антикоагулянти тощо) є недостатньо ефективною у значної частки пацієнтів і більшість з них в кінцевому результаті потребують протезування суглобів.

Окремо зупинимось на чинниках ризику розвитку АНГСК та потенційних можливостях його попередження. Частота його виникнення серед наших пацієнтів становила 8,1%. Серед 13 пацієнтів з АНГСК було 3 чоловіків, 10 жінок. В 11 пацієнтів – двобічний процес, в 2 – однобічний. Вік на момент діагностики – 20-40,7 років (медіана – 27 років). Нижче наведено порівняння рутинних лабораторних показників та кількісних параметрів глюкокортикоїдної терапії в групах пацієнтів, у яких розвинувся та не розвинувся з АНГСК (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Порівняння основних лабораторних показників та кількісних параметрів глюкокортикоїдної терапії хворих на СЧВ, у яких розвинувся та не розвинувся з АНГСК**

Показник	Пацієнти з АНГСК	Контрольна група	p
Гемоглобін (г/л)	123,0 (113,8;133,0)	116 (112;121)	0,61
Тромбоцити (*10 <sup>9</sup> клітин /л)	242,0 (226,0;268,5)	229,0 (180,5;285,3)	0,58
Лейкоцити (*10 <sup>9</sup> клітин /л)	5,2 (3,3;6,2)	4,5 (3,2;5,8)	0,79

Показник	Пацієнти з АНГСК	Контрольна група	p
Лімфоцити (*10 <sup>9</sup> клітин /л)	1,98 (1,62;3,16)	1,49 (1,18;2,13)	0,095
Натрій (ммоль/л)	141 (141;142)	142 (141;144)	0,33
Калій (ммоль/л)	4,3 (4,1;4,5)	4,3 (4,2;4,5)	0,67
Креатинін (ммоль/л)	78,0 (72,5;90,5)	87,0 (75,8;103,8)	0,27
Сечова кислота (мкмоль/л)	296 (283;336)	249,5 (225,5;304,5)	<b>0,045</b>
Холестерин загальний (ммоль/л)	6,2 (5,5;6,6)	5,3(4,2;6,1)	<b>0,04</b>
Глюкоза (ммоль/л)	4,5 (4,2;4,7)	4,5 (4,2;5,1)	0,56
Доза ГК – поточна (міліграми в перерахунку на преднізолон)	11 (6;16)	10 (5;24)	0,96
Доза ГК – сумарна (грами в перерахунку на преднізолон).	26,9 (14,7;34,3)	11,9 (4,1;20,1)	<b>0,004</b>
Тривалість ГК терапії (роки)	5,5 (2,0;10,1)	4,5 (0,9;8,9)	0,7

Виявлено, що у пацієнтів з АНГСК достовірно вищі сумарна доза ГК (в 1,86 рази), концентрація холестерину (в 1,2 рази) та сечової кислоти (в 1,26 рази) в сироватці крові. Всі перераховані показники можуть бути модифікованими для зменшення ризику розвитку АНГСК. Якщо застосування ГК та гіперхолестеринемія є відомими факторами ризику виникнення АНГСК, то стосовно рівня сечової кислоти дані різних досліджень суперечливі, що потребує подальших досліджень. Щодо антифосфоліпідних антитіл, то у 2 пацієнтів спостерігалася потрійна позитивність (вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну, бета-2-глікопротеїну), ще у 2 – лише за вовчаковим антикоагулянтом. Один пацієнт підтверджував куріння, надмірне вживання алкоголю заперечували всі пацієнти. При дослідженні кореляційних зв'язків було встановлено, що між віком дебюту СЧВ та тривалістю захворювання

до виникнення АНГСК існує достовірний негативний кореляційний зв'язок (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена дорівнює  $-0,83$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 4.6).

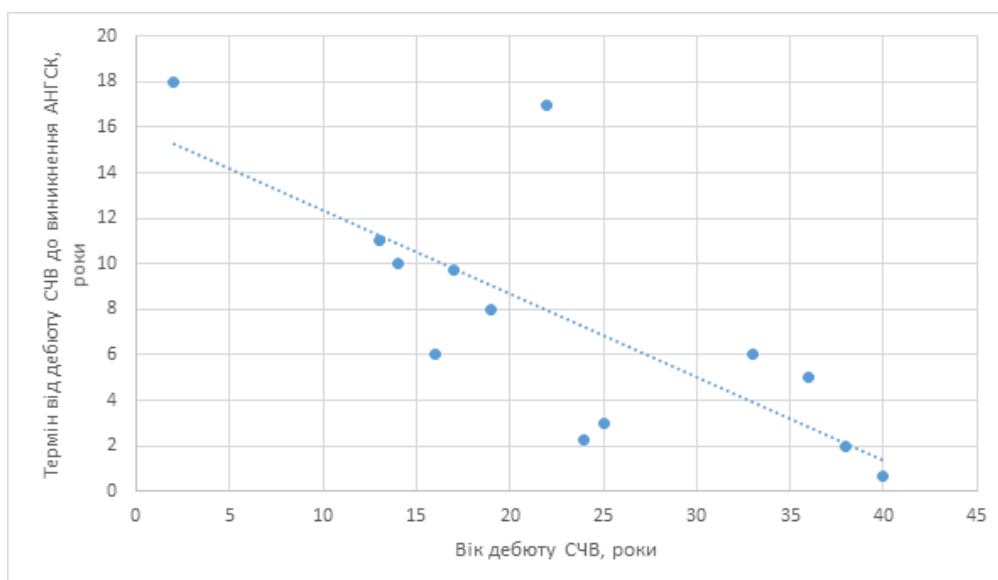


Рис. 4.6 Кореляційний зв'язок між віком дебюту СЧВ та терміном від дебюту до виникнення АНГСК

Таким чином, можна зробити висновок, що чим у більш ранньому віці особа захворіла на системний червоний вовчак, тим більше часу проходить до виникнення АНГСК, і навпаки, в пацієнтів з більш пізнім дебютом, АНГСК виникає достовірно раніше. Надалі постало питання, чи не існує інших причин такої закономірності. Проте жодних достовірних кореляційних зв'язків між віком пацієнтів на момент дебюту СЧВ та іншими кількісними характеристиками пацієнтів виявлено не було.

Наступним кроком було визначено частоту основних клінічних проявів серед пацієнтів з АНГСК і без цього ускладнення та обчислено відносні ризики (ВР). Враховувалася наявність прояву в анамнезі або на момент діагностики АНГСК. Особливий інтерес представляла наявність судинної патології, оскільки саме порушення кровопостачання лежить в основі патогенезу АНГСК. Серед пацієнтів з АНГСК були наявні такі її прояви:

- АФЛС – 3 пацієнти;
- феномен Рейно – 3 пацієнти;
- дигітальний васкуліт – 1 пацієнт;

- долонний капілярит – 2 пацієнти.

Така кількість кожного прояву окремо не дозволяла зробити достовірний статистичний аналіз, тому було вирішено використати для обчислень загальну кількість пацієнтів із судинною патологією. В одного з них поєднувалися АФЛС, феномен Рейно та долонний капілярит, тому загальна кількість таких пацієнтів – 7. На рис. 4.7 наведені ВР виникнення АНГСК у пацієнтів з наявністю чи відсутністю основних клінічних проявів.

З отриманих результатів бачимо, що судинна патологія дійсно асоціюється з підвищеним ризиком виникнення АНГСК. Стосовно лімфопенії та алопеції дані суперечливі та потребують подальшого вивчення. Можливо, ці прояви асоційовані з високою активністю хвороби, яка потребує використання більш високих доз ГК, що, в свою чергу, призводить до вищого ризику розвитку АНГСК.

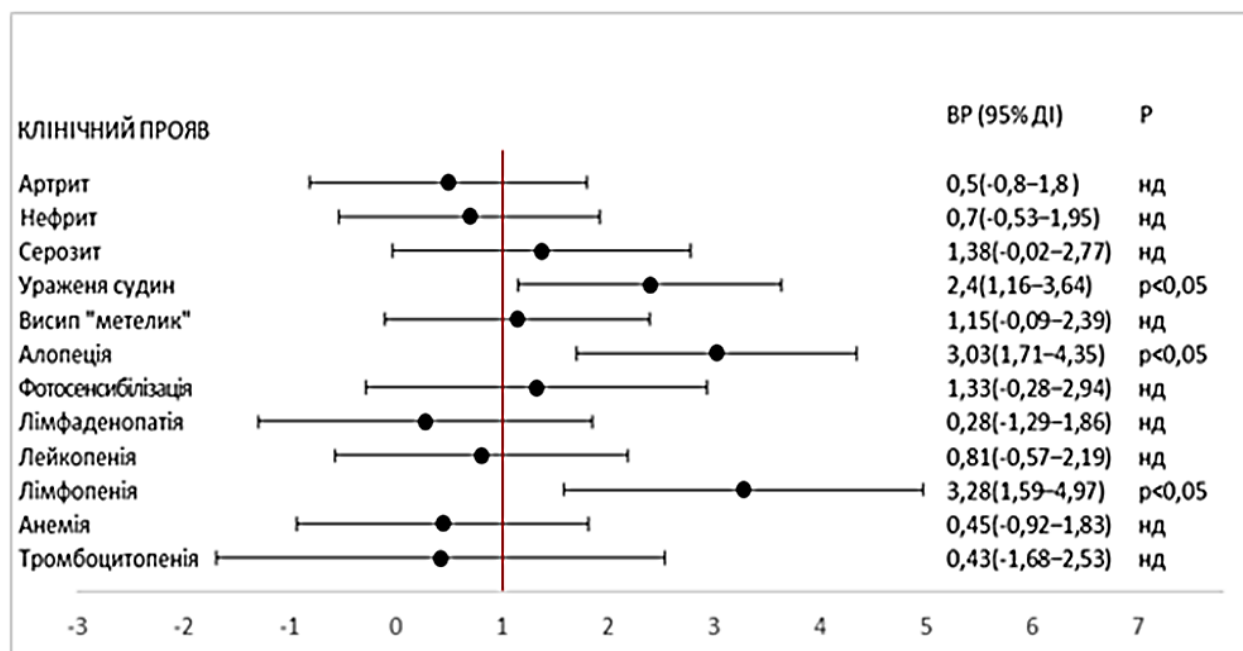


Рис. 4.7 Оцінка клінічних проявів системного червоного вовчака як можливих предикторів виникнення АНГСК. (ВР – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал; нд — не достовірно)

В якості консервативного лікування АНГСК використовувалися бісфосфонати, вазодилататори, статини, антиагреганти, антикоагулянти в різних комбінаціях в залежності від клінічної ситуації. Позитивний ефект

спостерігався лише в частини пацієнтів. Більшість (9 пацієнтів) на певному етапі потребували тотальної артропластики (протезування) одного чи обох кульшових суглобів, проте у 4 консервативна терапія призвела до стабілізації процесу в одному чи обох суглобах і на даний момент оперативне втручання відтерміновано. Загалом серед 24 уражених суглобів маємо такі дані (рис. 4.8):

6 – позитивна динаміка;

3 – негативна або відсутня динаміка;

4 – показано протезування, але поки не виконано;

9 – протезовано;

2 – невідомо.

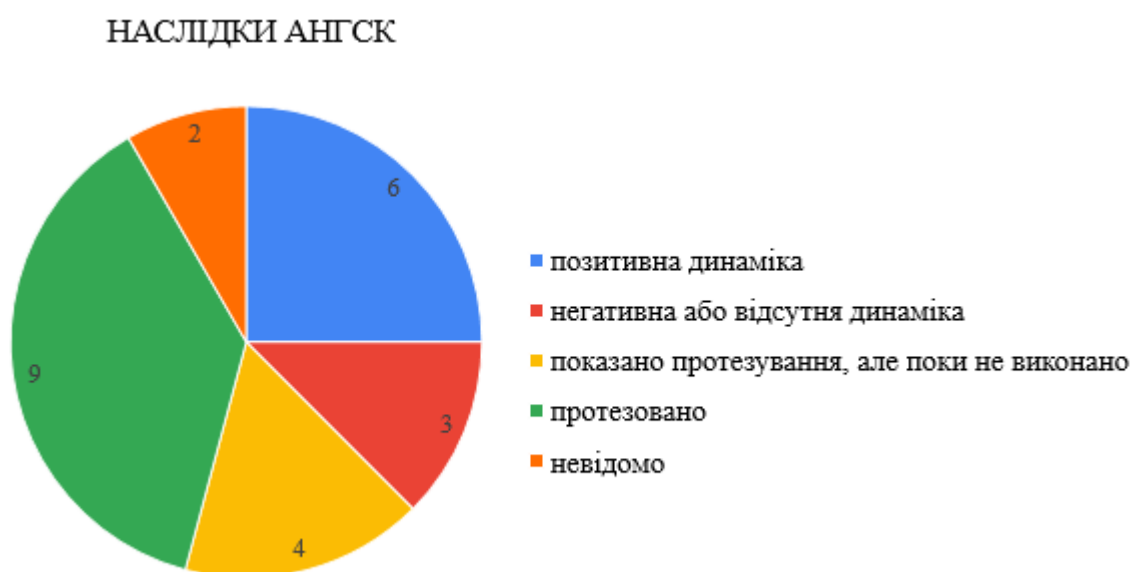


Рис. 4.8 Структура наслідків АНГСК

*Основні результати цього розділу висвітлено в наступних публікаціях:*

- [101] Проценко ГО, Дубас ВВ. Оцінка ефективності та безпеки хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів при системному червоному вовчаку. Укр Ревматол Журн. 2022;88(2):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.16975.
- [102] Kovalenko VM, Protsenko HO, Dubas VV. Analysis of risk factors and assessment of the course of avascular necrosis of femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. World Med Biol. 2023;83(1):91-5. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-91-95.

## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

При дослідженні показників якості життя за опитувальником SF-36 у пацієнтів з СЧВ встановлено, що рівень фізичного благополуччя 39,3 (34,3-47,8) у них був достовірно нижчим ( $p < 0,001$ ), ніж у групи здорових осіб 55,7 (52,8-58,9), співставної за віком та співвідношенням статей (табл. 5.1). За рівнем психологічного благополуччя статистично значимої різниці між дослідною та контрольною групами виявлено не було, однак серед його складових у пацієнтів з СЧВ були достовірно нижчими показники соціального функціонування (63,0 (50,0-88,0) проти 88,0 (63,0-100,0),  $p < 0,001$ ) та життєвої активності (50,0 (31,0-69,0) проти 75,0 (69,0-85,0),  $p < 0,001$ ).

Таблиця 5.1

**Показники якості життя у пацієнтів з СЧВ та контрольної групи за  
опитувальником SF-36**

	Пацієнти з СЧВ (n=45)	Здорові (n=30)	p
ФБ	39,3 (34,3-47,8)	55,7 (52,8-58,9)	<b>p&lt;0,001</b>
ПБ	44,6 (34,9-50,4)	47,9 (41,4-51,4)	p=0,26
ФФ	65,0 (55,0-85,0)	95 (90,0-100,0)	<b>p&lt;0,001</b>
РОФ	50,0 (33,0-56,0)	78,0 (56,0-100,0)	<b>p&lt;0,001</b>
ІБ	55,0 (45,0-78,0)	90,0 (88,5-100,0)	<b>p&lt;0,001</b>
ЗЗ	45,0 (35,0-65,0)	80,0 (75,0-85,0)	<b>p&lt;0,001</b>
ПЗ	65,0 (50,0-75,0)	70,0 (61,3-82,5)	p=0,33
РОЕ	58,0 (33,0-67,0)	67,0 (58,0-100,0)	p=0,09
СФ	63,0 (50,0-88,0)	88,0 (63,0-100,0)	<b>p&lt;0,001</b>
ЖА	50,0 (31,0-69,0)	75,0 (69,0-85,0)	<b>p&lt;0,001</b>

*Примітки:* ФБ - фізичне благополуччя, ПБ - психологічне благополуччя; ФФ – фізичне функціонування; РОФ – рольове функціонування; ІБ – інтенсивність болю; ЗЗ – загальний стан здоров'я; ПЗ - психічне здоров'я; РОЕ – рольові емоції; СФ – соціальне функціонування; ЖА – життєва активність; р – статистичний рівень значимості.

При вивченні кореляційних зв'язків між показниками якості життя та іншими кількісними характеристиками пацієнтів, зокрема віком дебюту та тривалістю захворювання, часом відтермінування діагнозу, поточною та сумарною дозами ГК, тривалістю терапії ГК достовірних зв'язків не встановлено.

При порівнянні показників якості життя в групах пацієнтів з наявністю чи відсутністю основних клінічних проявів на момент анкетування (табл. 5.2), було виявлено, що у пацієнтів з артритом, АНГСК (до проведення оперативного втручання) та висипом є достовірно нищим рівень фізичного благополуччя. Зв'язків з рівнем психологічного благополуччя знайдено не було. Можна зробити висновок, що, ймовірно, саме можливість повноцінно рухатися та зовнішній вигляд є ключовими факторами, що визначають фізичне благополуччя пацієнта.

Таблиця 5.2

### Порівняння рівня фізичного та психологічного благополуччя в залежності від наявності різних клінічних проявів СЧВ

Клінічний прояв	Фізичне благополуччя			Психічне благополуччя		
	наявний	відсутній	р	наявний	відсутній	р
Артрит	37,1 (34,0-41,9)	56,4 (49,1-59,2)	<b>0,001</b>	43,3 (33,2-51,0)	48,3 (43,0-50,4)	0,59
Шкірний висип	34,9 (33,0-39,2)	45,6 (40,4-53,8)	<b>0,001</b>	43,0 (34,0-48,8)	47,2 (33,4-52,7)	0,58
Фотосенси-білізація	39,2 (33,4-41,5)	39,4 (34,5-48,0)	0,75	34,9 (30,8-47,0)	44,6 (34,4-51,5)	0,39
Нефрит	39,7 (34,5-45,0)	38,6 (34,3-47,8)	0,73	46,9 (39,5-53,5)	42,9 (32,4-50,4)	0,21
Судинна патологія*	37,1 (34,9-41,5)	42,5 (34,3-49,4)	0,2	42,9 (32,3-48,9)	45,4 (37,2-51,0)	0,41
Ураження слизових	36,7 (32,7-39,2)	40,8 (34,7-48,4)	0,17	47,0 (44,6-52,5)	42,8 (32,9-50,4)	0,15

	Фізичне благополуччя			Психічне благополуччя		
Анемія	39,3 (34,7-44,7)	38,6 (34,3- 47,8)	0,88	43,6 (34,3-57,0)	44,6 (33,3-50,4)	0,92
Лейкопенія	39,7 (36,8-46,2)	39,2 (33,8-48,0)	0,84	44,6 (38,4-52,3)	44,6 (33,0-49,9)	0,62
Тромбоцитопенія	39,7 (36,7-48,5)	39,2 (34,2-47,1)	0,76	47,4 (41,1-55,5)	43,8 (32,7-49,9)	0,15
Лімфаденопатія	37,5 (34,7-41,5)	43,6 (34,3-49,1)	0,22	43,7 (34,4-49,6)	44,6 (33,3-50,4)	0,63
Серозит	38,2 (33,1-45,5)	39,4 (34,6-48,6)	0,46	48,3 (43,1-56,9)	43,0 (32,7-49,2)	0,11
АНГСК**	32,6 (30,4-32,7)	40,8 (36,7-48,4)	<b>0,002</b>	46,2 (34,9-52,5)	44,2 (33,2-50,4)	0,74
Нейролюпус	38,6 (35,2-44,8)	39,7 (34,4-47,4)	0,84	42,9 (37,0-54,0)	44,6 (33,7-50,2)	0,7

*Примітки:* \*об'єднано пацієнтів з феноменом Рейно, АФЛС, дигітальним васкулітом, долонним капіляритом у зв'язку з низькою частотою кожного з даних проявів; \*\*до проведення оперативного втручання.

Далі було порівняно показники якості життя у пацієнтів, у яких застосовувався чи не застосовувався конкретний ХМАРП (табл. 5.3). Серед пацієнтів, що отримували ММФ та ЦФ відмічається достовірно вищий рівень психологічного благополуччя, тоді як прийом МТ асоціювався зі зниженням цього показника.

Таблиця 5.3

### Порівняння рівня фізичного та психологічного благополуччя в залежності від застосування конкретних ХМАРП при СЧВ

Чи застосовувався препарат?	Фізичне благополуччя			Психічне благополуччя		
	ТАК	НІ	Р	ТАК	НІ	р
Гідроксихлорохін	39,3 (34,7-47,9)	39,2 (34,2-46,3)	0,72	42,9 (33,2-49,7)	48,3 (40,3-52,8)	0,33
Метотрексат	38,1 (34,8-41,0)	40,1 (34,2-48,6)	0,56	33,9 (32,4-40,1)	47,0 (39,5-52,6)	<b>0,016</b>



	Фізичне благополуччя			Психічне благополуччя		
Азатиоприн	43,9 (37,0-52,8)	38,2 (34,2-44,5)	0,12	44,6 (37,9-51,0)	44,2 (33,1-50,4)	0,69
Циклофосфамід	43,5 (36,5-50,9)	38,6 (34,2-45,7)	0,28	48,9 (47,9-58,6)	40,9 (32,4-49,5)	<b>0,005</b>
Мофетилу мікофенолат	38,9 (35,8-48,1)	39,4 (34,3-44,8)	0,93	50,4 (47,0-56,1)	40,3 (32,9-46,2)	<b>0,001</b>
Ритуксимаб	33,4 (32,7-41,5)	39,7 (35,3-48,1)	0,14	44,6 (34,0-48,6)	44,2 (33,9-52,0)	0,89

*Основні результати цього розділу висвітлено в наступних публікаціях:*

1. [103] Дубас ВВ. Аналіз факторів ризику зниження якості життя у пацієнтів зі системним червоним вовчаком. Львівський Мед Часопис. 2022;28(3-4):87-96. doi: 10.25040/aml2022.3-4.087.

## РОЗДІЛ 6

### ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА ТА ЇХ ЗВ'ЯЗКУ З КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦІЄНТІВ

З метою поглиблення розуміння можливостей лабораторної діагностики СЧВ за даними аналізу літератури було обрано кілька потенційних маркерів активності аутоімунного процесу та ураження органів-мішеней: ІЛ-2, САА, феритин, VEGF-A, sVEGFR-1 та ET-1. Також зроблено детальний аналіз зв'язку РФ з клінічними та лабораторними характеристиками пацієнтів для оцінки можливості його використання як допоміжного лабораторного маркера СЧВ.

Виявлено достовірне підвищення сироваткових концентрацій САА, феритину, VEGF-A, sVEGFR-1 та ET-1 у пацієнтів з СЧВ у порівнянні з контрольною групою (табл. 6.1). Варто зауважити, що рівень sVEGF-R1 у всіх осіб з контрольної групи був нижче межі чутливості методу визначення, тоді як серед контрольної групи лише у 16 (42%).

Таблиця 6.1

#### Порівняння сироваткової концентрації досліджуваних лабораторних маркерів у пацієнтів з СЧВ (дослідна група) та здорових осіб (контрольна група)

Лабораторний маркер	Дослід	Контроль	p, тест
ІЛ-2 (пг/мл)	75,38 (71,29;76,36)	75,38 (70,81;76,39)	0,128 (Манна-Уїтні)
САА (мг/л)	36,92±24,66	6,13±3,82	<0,001 (Ст'юдента)
Феритин (нг/мл)	63,1 (23,0;117,1)	39,8 (31,5;46,9)	0,041 (Манна-Уїтні)
VEGF-A (пг/мл)	528,2±375,7	132,1±81,6	<0,001 (Ст'юдента)
sVEGFR-1 (пг/мл)	0,02 (0;0,09)	0 (0;0)	<0,001 (Манна-Уїтні)
ET-1 (пг/мл)	2,91 (0,65;4,22)	1,06 (0,84;1,98)	0,043 Манна-Уїтні

Рівень ІЛ-2 в обох групах достовірно не відрізнявся, проте при аналізі таблиці розсіювання значень ІЛ-2 (рис. 6.1) виявлено специфічну закономірність, нехарактерну для інших показників: у більшості пацієнтів його концентрація в сироватці крові є низькою – 76,3 пг/мл (74,4-110,7), проте у 8 пацієнтів – значно вище середнього показника – 1027,5 пг/мл (282,4-1685,9). Серед контрольної групи високий рівень ІЛ-2 спостерігається у 3 обстежених.

Проаналізувавши особливості пацієнтів з високим рівнем ІЛ-2 виявлено, що у них спостерігається достовірно нижчий рівень VEGF-A ( $p=0,006$ ), та вищий рівень СРБ з достовірністю на рівні тенденції ( $p=0,088$ ). Інших зв'язків з лабораторними показниками чи клінічними проявами захворювання не виявлено. Подальше дослідження на більшій кількості пацієнтів, ймовірно, дозволить виявити інші специфічні характеристики пацієнтів з високим рівнем ІЛ-2.

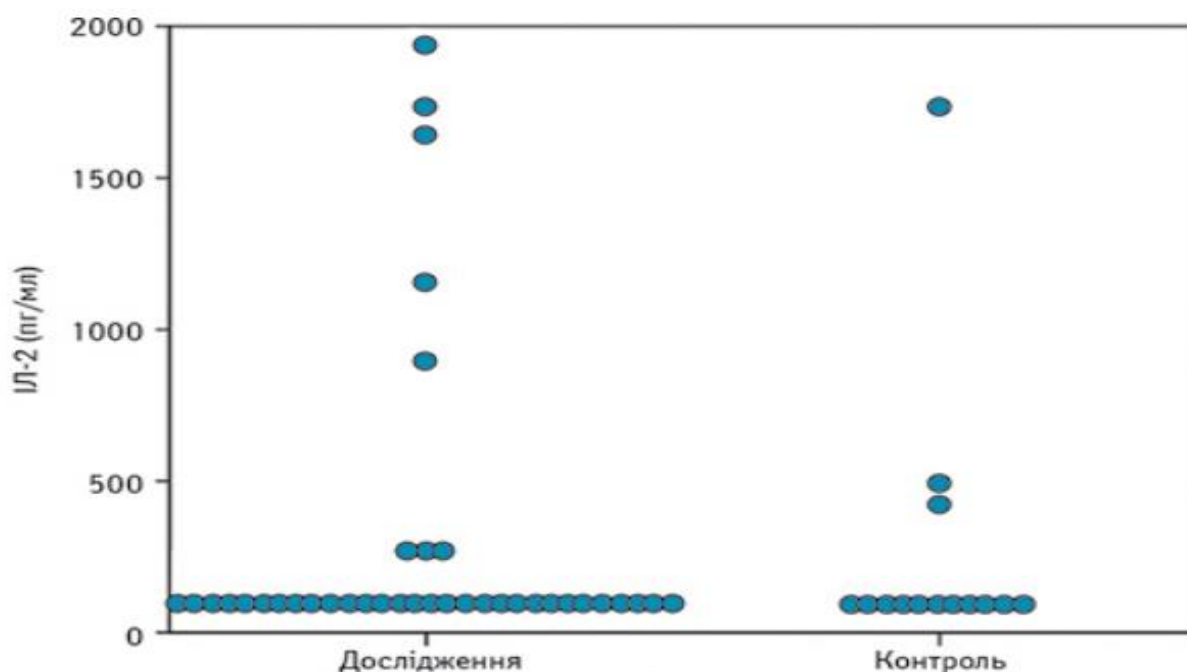


Рис. 6.1 Діаграма розсіювання значень ІЛ-2 у дослідній та контрольній групах

Далі було порівняно досліджувані параметри у групах пацієнтів з низькою чи помірною активностями (SLEDAI=1-10) та високою активністю (SLEDAI>10). Результати наведено в таблиці 6.2. Достовірно вищими у пацієнтів з високою активністю виявилися показники САА, VEGF-A та ET-1.

**Порівняння сироваткової концентрації досліджуваних лабораторних маркерів у пацієнтів з СЧВ з низькою/помірною та високою активністю захворювання**

Аналіз	Активність захворювання		р, тест
	Низька/Середня	Висока	
ІЛ-2 (пг/мл)	76,3 (74,3;113,36)	100,4 (74,64;115,47)	0,66 (Манна-Уїтні)
САА (мг/л)	18,9 (11,64;40,4)	45,04 (35,85;65,5)	0,012 (Манна-Уїтні)
Феритин (нг/мл)	70,35±44,39	95,26±73,72	0,324,(Ст'юдента)
VEGF-A (пг/мл)	449,4±307,0	774,8±405,1	0,015 (Ст'юдента)
sVEGF-R1 (пг/мл)	0,04 (0;0,18)	0,04 (0;0,12)	0,725 (Манна-Уїтні)
ЕТ-1 (пг/мл)	2,17±1,66	4,77±2,89	0,009 (Ст'юдента)

При проведенні ROC-аналізу для оцінки досліджуваних параметрів як маркерів високої активності СЧВ, виявлено, що показник “площа під кривою” для ЕТ-1 та САА є достовірно вищим за 0,5 (табл.6.3; рис. 6.2-6.3). Це свідчить про їх хорошу здатність диференціювати хворих на СЧВ з високою та низькою/помірною активностями захворювання.

Таблиця 6.3

**Показники ROC-аналізу досліджуваних показників як маркерів високої активності СЧВ**

	Площа під кривою	Стандартна похибка	Рівень значимості, р	95% Довірчий інтервал	
				Нижня границя	Верхня границя
ІЛ-2 (пг/мл)	0,450	0,150	0,745	0,155	0,745
САА (мг/л)	0,817	0,109	0,039	0,604	1,000
Феритин (нг/мл)	0,667	0,147	0,278	0,378	0,955
VEGF-A (пг/мл)	0,733	0,139	0,129	0,460	1,000
sVEGF-R1 (нг/мл)	0,608	0,154	0,481	0,306	0,911
ЕТ-1 (пг/мл)	0,783	0,118	0,065	0,552	1,000

Нижче наведено їх Cut-off значення та відповідні чутливість і специфічність:

ET-1 = 4,14 (чутливість=0,583; специфічність = 0,857) (рис. 6.2).

САА = 35,75 (чутливість=0,833; специфічність = 0,688) (рис. 6.3).

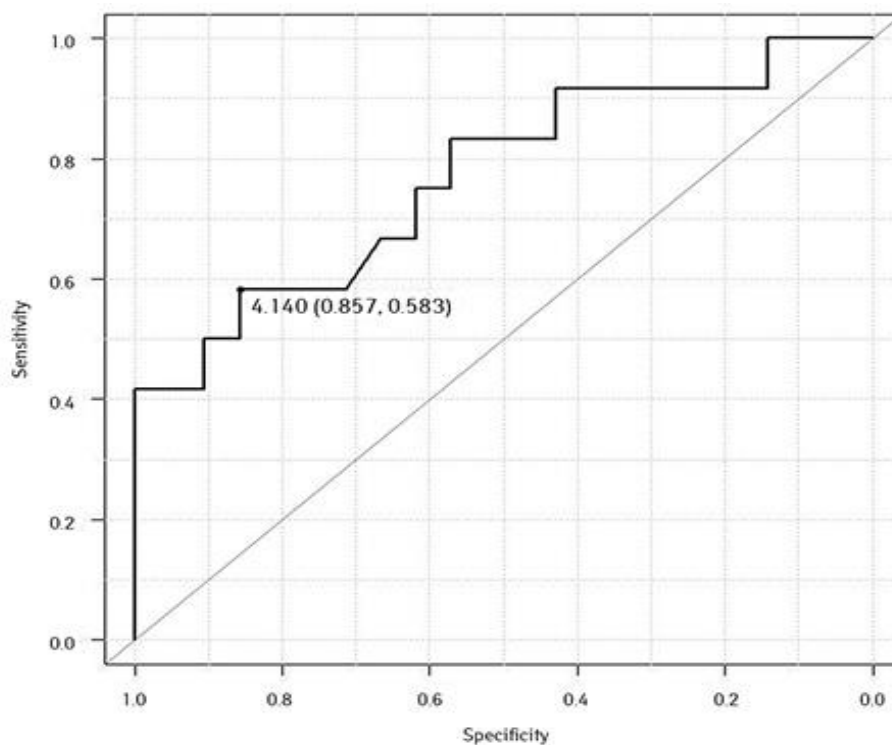


Рис. 6.2 ROC-крива для ET-1 як маркера високої активності СЧВ із зазначенням cutt-off показника і відповідних чутливості та специфічності

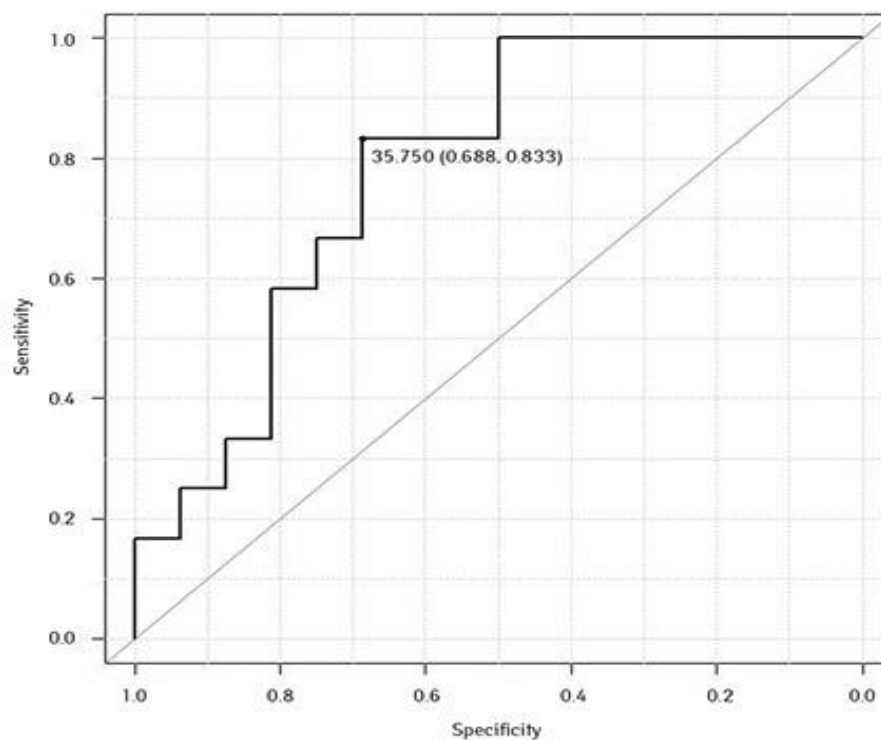


Рис. 6.3 ROC-крива для САА як маркера високої активності СЧВ із зазначенням cutt-off показника і відповідних чутливості та специфічності

Результати проведення бінарної логістичної регресії (табл. 6.4) дозволили підтвердити факт існування взаємозв'язку між підвищенням концентрації САА та ET-1 в сироватці крові та високою активністю захворювання. Створено рівняння наступного вигляду ( $Y$  – ймовірність того, що у пацієнта із заданими значеннями ET-1 та САА спостерігається висока активність СЧВ):

$$Y = e^{-8,32+1,39 \times (ET-1)+0,09 \times (CAA)} / (1 + e^{-8,32+1,39 \times (ET-1)+0,09 \times (CAA)})$$

Або

$$\ln Y / (1 - Y) = -8,32 + 1,39 \times (ET-1) + 0,09 \times (CAA)$$

Таблиця 6.4

**Показники бінарної логістичної регресії для САА та ET-1 як маркерів високої активності СЧВ**

Назва	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Значимість (p)
Базове значення	-8,32	3,666	0,0232
САА	0,09	0,042	0,0409
ET-1	1,39	0,707	0,0487

Наступним кроком було визначено кореляційні зв'язки досліджуваних лабораторних показників між собою (табл. 6.5) та з рутинними загальноклінічними показниками у хворих на СЧВ (табл. 6.6)

Таблиця 6.5

**Взаємні кореляційні зв'язки досліджуваних лабораторних показників сумарно в обох групах (метод рангової кореляції Спірмена)**

	ІЛ-2 (пг/мл)	САА (мг/л)	Феритин (нг/мл)	VEGF-A (пг/мл)	sVEGF-R1 (нг/мл)	ET-1 (пг/мл)
ІЛ-2 (пг/мл)	-	-0,045	-0,069	-0,096	-0,052	0,013
САА (мг/л)	-0,045	-	<b>0,301</b>	<b>0,535</b>	0,212	<b>0,447</b>
Феритин (нг/мл)	-0,069	<b>0,301</b>	-	<b>0,368</b>	0,181	0,027
VEGF-A (пг/мл)	-0,096	<b>0,535</b>	<b>0,368</b>	-	0,204	<b>0,442</b>

	ІЛ-2 (пг/мл)	САА (мг/л)	Феритин (нг/мл)	VEGF-A (пг/мл)	sVEGF-R1 (нг/мл)	ЕТ-1 (пг/мл)
sVEGF-R1 (нг/мл)	-0,052	0,212	0,181	0,204	-	0,222
ЕТ-1 (пг/мл)	0,013	<b>0,447</b>	0,027	<b>0,442</b>	0,222	-

Бачимо, що рівні ІЛ-2 та sVEGF-R1 не корелюють з жодним з інших показників. В той же час для решти (окрім пари феритин – ЕТ-1) існують достовірні прямі кореляційні зв'язки, що вказує на синергічність їх прозапальних властивостей.

Таблиця 6.6

**Кореляційні зв'язки досліджуваних лабораторних показників з рутинними лабораторними показниками у дослідній групі (метод рангової кореляції Спірмена)**

	ІЛ-2 (пг/мл)	САА (мг/л)	Феритин (нг/мл)	VEGF-A (пг/мл)	sVEGF-R1 (нг/мл)	ЕТ-1 (пг/мл)
Лейкоцити (10 <sup>9</sup> /літр)	0,140	0,275	0,364	0,276	0,127	0,150
Лімфоцити (10 <sup>9</sup> /літр)	0,162	-0,165	0,046	-0,195	0,144	-0,207
Гранулоцити (10 <sup>9</sup> /літр)	0,103	<b>0,360</b>	<b>0,411</b>	<b>0,345</b>	0,114	0,291
Гран/Лімф	-0,059	<b>0,538</b>	0,310	<b>0,525</b>	-0,056	<b>0,385</b>
Гемоглобін (г/л)	-0,007	-0,333	0,093	-0,193	0,104	-0,317
Тромбоцити (10 <sup>9</sup> /літр)	-0,118	<b>0,490</b>	-0,263	0,171	-0,238	0,077
ШОЕ (мм/год)	-0,113	0,318	0,037	0,164	0,003	<b>0,534</b>
АЛТ (Од/л)	0,091	0,057	<b>0,415</b>	0,075	0,017	-0,063
Креатинін (ммоль/л)	-0,084	0,332	<b>0,475</b>	0,236	<b>0,422</b>	0,109

	ІЛ-2 (пг/мл)	САА (мг/л)	Феритин (нг/мл)	VEGF- А (пг/мл)	sVEGF -R1 (нг/мл)	ЕТ-1 (пг/мл)
Глюкоза (ммоль/л)	<b>-0,472</b>	-0,005	0,236	-0,010	0,156	-0,255
С-реактивний білок (мг/л)	0,099	0,104	-0,141	-0,205	0,015	-0,102
Сечова кислота (ммоль/л)	0,074	-0,096	<b>0,462</b>	-0,053	0,021	0,079
Холестерин загальний (ммоль/л)	-0,128	0,211	0,092	0,137	-0,092	0,226

При порівнянні сироваткової концентрації досліджуваних маркерів у групах пацієнтів з наявністю чи відсутністю кожного конкретного клінічного прояву (на момент забору крові) виявлено наступні значимі закономірності (критерій Манна-Уїтні):

1. Рівень ЕТ-1 є достовірно вищим у пацієнтів з нефритом ( $p=0,045$ ) та серозитом ( $p=0,007$ ).
2. У пацієнтів з висипом “по типу метелика” спостерігаються вищі рівні VEGF-А ( $p=0,009$ ) та САА ( $p=0,023$ ).
3. Рівень ІЛ-2 є достовірно нижчим у пацієнтів з феноменом Рейно ( $p=0,041$ ).

Рівень РФ було визначено у 206 пацієнтів. Серед них 173 жінки (84%) та 33 чоловіки (16%). Він був вище референтного значення ( $>12$  Од/мл) у 57 пацієнтів (27,7%). У 10 хворих (17,5%) хибно встановлювався діагноз ревматоїдного артриту. При порівнянні груп пацієнтів з СЧВ з наявністю та відсутністю РФ в сироватці крові за основними демографічними та клініко-лабораторними показниками (табл. 6.7) було виявлено такі закономірності:

- час від початку розвитку клінічних проявів до встановлення діагнозу СЧВ був достовірно довшим у РФ-позитивних пацієнтів (2,0 (0,5-3,0) роки,  $p=0,046$ ) порівняно з пацієнтами, негативними за РФ (0,5 (0,3-1,9) року).



Проте достовірної різниці в частоті встановлення хибного діагнозу ревматоїдний артрит між групами не виявлено ( $p=0,364$ );

- у хворих на СЧВ з РФ-серопозитивністю рідше порівняно з РФ-негативними хворими зустрічаються ураження нирок (42,1% проти 59,4%,  $p=0,045$ ) та лихоманка (42,1% проти 59,2%,  $p=0,046$ );
- частота лімфаденопатії була достовірно вищою у хворих на СЧВ з наявністю РФ (59,6%) порівняно з пацієнтами, у яких РФ не виявлявся (42,3%,  $p=0,039$ );
- серед рутинних лабораторних показників рівні СРБ (7 (2-12) мг/л) та ШОЕ (23 (13-38) мм/год) були достовірно вищими у пацієнтів з наявністю РФ порівняно з РФ-серонегативними хворими (4 (2-9) мг/л ( $p=0,049$ ) та 15 (9-28) мм/год ( $p=0,042$ ), відповідно);
- пацієнти з наявністю РФ мали вищий титр АНА (1280 (640-2560) проти 320 (320-1000), ( $p=0,04$ )) та частіше були позитивними за антитілами до Ro/SSA (67,9% проти 42,9% ( $p=0,044$ )) та La/SSB (41,7% проти 13,0% ( $p=0,017$ )) порівняно з хворими, негативними за РФ;
- не було виявлено достовірних відмінностей у величинах індексів активності (SLEDAI-2k) та ушкодження (SLICC/ACR DI), концентрації компонентів комплементу C3 і C4 та антитіл до dsДНК та інших ядерних антигенів серед хворих з наявністю та відсутністю РФ.

Таблиця 6.7

**Порівняння хворих на СЧВ з РФ-серопозитивністю та РФ-серонегативністю за основними демографічними та клініко-лабораторними показниками**

Показники	Хворі на СЧВ з наявністю РФ (n=57)	Хворі на СЧВ з відсутністю РФ (n=149)	P
<b>Демографічні дані</b>			
Жіноча стать, n (%)	46 (80,7)	127 (85,2)	0,569
Вік, роки	37 (29-47)	35 (28-47)	0,729
Вік на момент дебюту СЧВ, роки	28 (21-36)	28 (20-38)	0,636

Показники	Хворі на СЧВ з наявністю РФ (n=57)	Хворі на СЧВ з відсутністю РФ (n=149)	P
Тривалість захворювання, місяці	63 (24-120)	48 (12-120)	0,309
Час відтермінування діагнозу, роки	2,0 (0,5-3,0)	0,5 (0,3-1,9)	<b>0,046</b>
Ініціальний діагноз РА, n (%)	10 (17,5)	17 (11,4)	0,364
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ</b>			
SLEDAI-2k, бали	6 (4-10)	8 (4-12)	0,296
Низька активність (SLEDAI-2k ≤4)	23 (40,4)	42 (28,2)	0,138
Помірна активність (SLEDAI-2k 5-10)	23 (40,4)	65 (43,6)	0,787
Висока активність (SLEDAI-2k >10)	11 (19,2)	42 (28,2)	0,247
SLICC/ACR DI, бали	1 (0-2)	1 (0-2)	0,486
<b>Клінічні прояви, n (%)</b>			
Ураження шкіри	41 (71,9)	116 (77,9)	0,485
Еритема-«метелик»	20 (35,1)	53 (35,6)	0,920
Фотосенсибілізація	8 (14,0)	28 (18,8)	0,543
Еритематозний дерматит	18 (31,6)	58 (38,9)	0,413
Дискоїдний висип	4 (7,0)	5 (3,4)	0,466
Алопеція	12 (21,1)	45 (30,2)	0,243
Синдром Шегрена	4 (7,0)	13 (8,7)	0,905
Ураження слизових оболонок	17 (29,8)	39 (26,2)	0,727
Суглобовий синдром	50 (87,7)	134 (89,9)	0,834
Поліартрит	38 (66,7)	92 (61,7)	0,618
Олігоартрит	2 (6,1)	7 (8,0)	0,968
Артралгії	14 (24,6)	47 (31,5)	0,413
Міалгії	17 (29,8)	39 (26,2)	0,727
АНГСК	6 (22,2)	9 (14,1)	0,530
Остеопороз	4 (40,0)	16 (35,6)	0,921
Остеопенія	4 (40,0)	21 (46,7)	0,976
Ураження судин	30 (52,6)	73 (49,0)	0,757
Синдром Рейно	14 (24,6)	29 (19,5)	0,543

Показники	Хворі на СЧВ з наявністю РФ (n=57)	Хворі на СЧВ з відсутністю РФ (n=149)	P
Сітчасте ліведо	6 (10,5)	20 (13,4)	0,742
Тромбоз артерій/вен	6 (12,5)	20 (15,4)	0,803
Дигітальний васкуліт	3 (5,3)	9 (6,0)	0,905
Лімфаденопатія	34 (59,6)	63 (42,3)	<b>0,039</b>
Спленомегалія	2 (8,3)	4 (6,7)	0,842
Ураження нирок	24 (42,1)	76 (59,4)	<b>0,045</b>
Нефротичний синдром	3 (12,5)	6 (10,0)	0,952
Серозит	19 (33,3)	44 (29,5)	0,719
Ураження серця	24 (42,1)	63 (42,3)	0,897
Ураження легень	18 (31,6)	36 (24,2)	0,375
Ураження ЦНС	9 (15,8)	31 (20,8)	0,529
Ураження ПНС	3 (12,5)	9 (14,5)	0,921
АФЛС	8 (14,0)	15 (10,4)	0,639
Лихоманка	24 (42,1)	77 (59,2)	<b>0,046</b>
Схуднення	9 (15,8)	23 (16,1)	0,873
Ураження ендокринної системи	8 (14,3)	18 (12,5)	0,920
Аутоімунний тиреоїдит	5 (8,9)	12 (8,3)	0,881
<b>Лабораторні дані</b>			
Анемія, n (%)	21 (43,8)	60 (44,1)	0,905
Лейкопенія, n (%)	19 (39,6)	56 (41,2)	0,984
Лімфопенія, n (%)	5 (15,2)	13 (14,8)	0,811
Тромбоцитопенія, n (%)	8 (16,7)	25 (18,4)	0,960
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	77 (68-100)	77 (67-90)	0,738
Добова протеїнурія, г	0,07 (0,00-1,00)	0,06 (0,00-1,28)	0,798
Загальний білок, г/л	70,2±13,8	66,3±13,1	0,490
Гемоглобін, г/л	120,2±21,3	119,7±17,2	0,881
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,7 (4,1-7,9)	5,9 (4,2-8,1)	0,540
Лімфоцити, 10 <sup>9</sup> /л	1,5 (1,2-2,0)	1,5 (1,0-2,2)	0,896
Гранулоцити, 10 <sup>9</sup> /л	3,7 (2,7-4,5)	4,2 (2,7-6,0)	0,186
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	278 (187-336)	246 (208-313)	0,504
ШКФ, мл/хв/1,72м <sup>2</sup>	81,1±29,5	84,4±35,6	0,765

Показники	Хворі на СЧВ з наявністю РФ (n=57)	Хворі на СЧВ з відсутністю РФ (n=149)	P
ШОЕ, мм/год	23 (13-38)	15 (9-28)	<b>0,049</b>
СРБ, мг/л	7 (2-12)	4 (2-9)	<b>0,042</b>
Гіпокомплементемія, n (%)	8 (61,5)	22 (75,9)	0,572
Комплемент С3, г/л	0,79±0,31	0,82±0,27	0,743
Комплемент С4, г/л	0,10 (0,07-0,24)	0,13 (0,07-0,18)	0,675
<b>Спектр аутоантитіл</b>			
Титр АНА	1280 (640-2560)	320 (320-1000)	<b>0,040</b>
АЦЦП, n (%)	2 (28,6)	0 (0,0)	0,195
АТ-дсДНК, n (%)	30 (71,4)	80 (78,4)	0,504
Титр АТ-дсДНК, МО/мл	18 (4-51)	32 (5-109)	0,344
АТ-Sm, n (%)	8 (32,0)	19 (31,1)	0,858
АТ-Ro/SSA, n (%)	19 (67,9)	30 (42,9)	<b>0,044</b>
АТ-La/SSB, n (%)	10 (41,7)	7 (13,0)	<b>0,017</b>
АТ-RNP, n (%)	8 (36,4)	19 (36,5)	0,803
АФЛ-АТ, n (%)	7 (63,6)	18 (64,3)	0,736
АТ-хроматин, n (%)	5 (22,7)	15 (31,9)	0,612
АТ-Scl-70, n (%)	2 (8,7)	0 (0,0)	0,219
АТ-Jo-1, n (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,713
АТ-центромера, n (%)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,713
АТ-Rib-P, n (%)	2 (9,5)	5 (11,1)	0,819

*Примітки.* ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; АНА - антинуклеарні антитіла; АТ – антитіла, АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду; дсДНК - антитіла до двоспіральної ДНК, Sm – Smith-антиген, RNP - рибонуклеопротеїн, Rib-P – рибосомальний протеїн Р, АФЛ-АТ – антифосфоліпідні антитіла.

За результатами кореляційного аналізу (таблиця 6.8) встановлено достовірний прямий зв'язок концентрації РФ з рівнями СРБ ( $r=0,318$ ;  $p<0,01$ ) та ШОЕ ( $r=0,228$ ;  $p=0,04$ ), що добре узгоджується з наведеними вище даними про асоціацію серопозитивності за РФ із вищими рівнями маркерів запалення. Проте зв'язків з імунологічними маркерами активності захворювання (антитіла до дсДНК, концентрація компонентів комплементу С3 і С4) та індексом активності SLEDAI-2k не виявлено.

**Кореляційні зв'язки між сироватковими рівнями РФ та окремими клініко-лабораторними показниками у хворих на СЧВ**

Показник	Коефіцієнт кореляції	p
Вік, роки	-0,189	>0,05
Вік на момент дебюту СЧВ, роки	-0,113	>0,05
Тривалість СЧВ, місяці	0,048	>0,05
Гемоглобін, г/л	-0,097	>0,05
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	-0,146	>0,05
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	0,079	>0,05
Добова протеїнурія, грами	0,183	>0,05
Титр АТ-дсДНК, Од/мл	-0,014	>0,05
SLEDAI-2к, бали	0,020	>0,05
С3, г/л	-0,203	>0,05
С4, г/л	-0,317	>0,05
ШОЕ, мм/год	0,228	<b>0,04</b>
СРБ, мг/л	0,318	<b>&lt;0,01</b>

Також не встановлено статистичних відмінностей в змісті медикаментозної терапії у хворих на СЧВ з наявністю та відсутністю РФ (таблиця 6.9).

Таблиця 6.9

**Зміст медикаментозної терапії у хворих на СЧВ з наявністю та відсутністю РФ**

	Загальна кількість хворих (n=206)	Хворі на СЧВ з наявністю РФ (n=57)	Хворі на СЧВ з відсутністю РФ (n=149)	p
Не отримують лікування, n (%)	34 (16,5)	10(17,5)	24(16,1)	0,968
Пероральні ГК, n (%)	165 (80,1)	44 (77,2)	121 (81,2)	0,653
Доза ГК, мг/добу (по преднізолону)	10 (5-20)	10 (10-25)	10 (7,5-20)	0,398

	Загальна кількість хворих (n=206)	Хворі на СЧВ з наявністю РФ (n=57)	Хворі на СЧВ з відсутністю РФ (n=149)	p
Амінохінолінові препарати, n (%)	111 (53,9)	31 (54,4)	80 (53,7)	0,944
Циклофосфамід, n (%)	11 (5,3)	4 (7,3)	7 (4,8)	0,727
Мофетилу мікофенолат, n (%)	20 (9,7)	6 (10,9)	14 (9,5)	0,976
Азатиоприн, n (%)	15 (7,3)	2 (3,6)	13 (8,8)	0,304
Метотрексат, n (%)	11 (5,3)	3 (5,5)	8 (5,4)	0,727
Ритуксимаб, n (%)	5 (2,4)	1 (1,8)	4 (2,7)	0,905

При проведенні однофакторного логістичного регресійного аналізу (таблиця 6.10) встановлено, що наявність РФ позитивно асоціювалась із лімфаденопатією (ВШ=1,99 (1,07-3,71), p=0,029), наявністю антитіл до Ro/SSA (ВШ=2,81 (1,12-7,09), p=0,028), та La/SSB (ВШ=4,80 (1,54-14,9), p=0,007), а негативно – з ураженням нирок (ВШ=0,50 (0,26-0,94), p=0,031).

Таблиця 6.10

**Однофакторний логістичний регресійний аналіз факторних ознак, незалежно пов'язаних із позитивністю за РФ у хворих на СЧВ**

Факторні ознаки	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	AUC (95% ДІ)
Час відтермінування діагнозу	0,04±0,05	1,04 (0,95-1,14)	0,361	0,59 (0,46-0,71)
Лімфаденопатія	0,69±0,31	1,99 (1,07-3,71)	<b>0,029</b>	0,59 (0,51-0,66)
Ураження нирок	-0,70±0,32	0,50 (0,26-0,94)	<b>0,031</b>	0,59 (0,51-0,66)
Лихоманка	-0,41±0,32	0,66 (0,36-1,23)	0,189	0,55 (0,48-0,63)
ШОЕ	0,01±0,001	1,01 (0,99-1,03)	0,158	0,59 (0,49-0,68)

Факторні ознаки	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	AUC (95% ДІ)
СРБ	0,02±0,01	1,02 (0,99-1,04)	0,087	0,60 (0,50-0,71)
Титр АНА	0,0004±0,002	1,0 (1,0-1,0)	0,125	0,64 (0,42-0,86)
АТ-Ro/SSA	1,04±0,47	2,81 (1,12-7,09)	<b>0,028</b>	0,63 (0,52-0,73)
АТ-La/SSB	1,57±0,58	4,80 (1,54-14,9)	<b>0,007</b>	0,64 (0,53-0,75)

*Основні результати цього розділу висвітлено в наступних публікаціях:*

1. [104] Дубас ВВ, Підгайна ОА. Дослідження потенційних лабораторних маркерів системного червоного вовчака та їх зв'язку з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів. Укр Ревматол Журн. 2023;92(2):21-7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17937.
2. [105] Iaremenko O, Protsenko G, Dubas V, Koliadenko D. Clinical and laboratory pattern of patients with systemic lupus erythematosus seropositive for rheumatoid factor. Rheumatol. 2024;62(4):226-34. doi: 10.5114/reum/192613.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Системний червоний вовчак є прототипним системним аутоімунним захворюванням, що характеризується наявністю пулу антитіл проти компонентів клітинного ядра та різноманітними мультисистемними проявами [1]. Саме значна варіабельність клінічної картини утруднює діагностику та підбір оптимальної терапії цього захворювання. За останні кілька років створено нові класифікаційні критерії (ACR/EULAR 2019 року), чутливість яких є практично такою ж як попередніх критеріїв (SLICC 2012) – 96,1% та 96,7% відповідно, а специфічність значно вищою – 93,4% та 87,3%. В них вперше використано бальне оцінювання кожного з клінічних проявів та наявний вхідний критерій – підвищення рівня АНА вище  $\geq 1:80$  [60]. Також в 2023 році EULAR було оновлено рекомендації щодо ведення пацієнтів зі системним червоним вовчаком, що містять інструкції з вибору медикаментозної терапії та доз препаратів залежно від активності захворювання та ураження органів та систем [74]. Попри вищеперераховані інструменти у веденні пацієнтів з СЧВ середня тривалість періоду відтермінування встановлення діагнозу за даними різних досліджень становить від 0,5 до майже 7 років, в середньому 2 роки [3, 4, 57, 106, 107, 108, 109], а виживаність пацієнтів протягом перших 5 років перевищує 95% в більшості країн, проте знижується до 75-80% протягом 20 років [20, 110, 111, 112, 113]. Враховуючи поширеність СЧВ, що в різних країнах коливається від 15,9 до 110,85 осіб на 100 000 [9], можна зробити висновок, що досі значна кількість осіб не отримує достатньо ефективної медичної допомоги при СЧВ, що становить, в тому числі, соціальну та економічну проблему [114].

Отже, метою нашого дослідження було вивчити характер перебігу захворювання та етапі діагностичного пошуку та в ході лікування для виявлення факторів несприятливого перебігу захворювання і розробити рекомендації щодо оптимізації ведення пацієнтів з СЧВ.



Дослідження включало ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів, що проходили стаціонарне лікування у відділенні некоронарних захворювань серця, ревматології та терапії, а також амбулаторне лікування в Українському ревматологічному центрі в складі ДУ “Національний науковий центр ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України” в період з 2011 по 2019 роки, а також проспективне дослідження пацієнтів, що проходили лікування в період виконання дисертаційної роботи (2020-2023 роки). Всього в аналіз включено 160 пацієнтів, серед яких 135 (84,4%) жінок та 25 чоловіків (15,6%). В аналіз якості життя включено 45 пацієнтів та 30 здорових осіб, а також виконано забір 38 зразків крові пацієнтів та 14 здорових осіб для дослідження потенційних лабораторних маркерів СЧВ. Для дослідження зв'язку РФ з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів та його прогностичної значущості додатково проведено ретроспективний аналіз медичної документації 85 пацієнтів, які перебували під амбулаторним та стаціонарним наглядом співробітників кафедри внутрішньої медицини №3 в період з 1994 по 2023 рік.

Середній час відтермінування встановлення діагнозу в нашій когорті пацієнтів становив 2,45 року (29,4 місяці), що співставимо з міжнародними даними. Цей показник значно відрізняється в різних дослідженнях, в середньому становить близько 2 років [3]. Для прикладу, у подібному німецькому дослідженні середній час відтермінування встановлення діагнозу становив 47 місяців [57], турецькому – 21,8 місяців [106], латиноамериканській когорті пацієнтів – 5,9 місяців. [107].

Варто зазначити, що час відтермінування встановлення діагнозу не завжди достовірно відображає якість надання медичної допомоги в процесі діагностичного пошуку, оскільки він значною мірою залежить від категорій пацієнтів, що охоплені. Так у 2018 р. у Великій Британії проведено дослідження шляхом онлайн-анкетування учасників форуму пацієнтів з СЧВ. Згідно з його результатами середній час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу становив 6,92 року (71 місяць), що, ймовірно, пов'язано з охопленням усіх категорій пацієнтів, у тому числі з легкою формою

захворювання та повільно прогресуючим перебігом [4]. В подібному дослідженні у США отримано схожий показник – 5,6 року (67,2 місяці) [108].

Доведено, що встановлення діагнозу СЧВ протягом 6 місяців від початку перших симптомів асоціюється з нижчою частотою загострень та меншою утилізацією ресурсів охорони здоров'я. [55]. Серед нашої когорти пацієнтів діагноз було встановлено протягом 6 місяців у 43,8% пацієнтів, а протягом першого року – 57,5%. У пацієнтів з часом відтермінування встановлення діагнозу більше 3 років переважав повільнопрогресуючий перебіг з домінуючими шкірно-суглобовими проявами (26 пацієнтів), тому для даної категорії така затримка не була життєвозагрозливою. Проте у 2 пацієнтів діагноз СЧВ з вторинним АФЛС встановлювався лише після повторних тромботичних подій, що мало значний негативний вплив на прогноз та якість життя пацієнтів. В українській та світовій літературі описано ряд подібних випадків відтермінування встановлення діагнозу СЧВ при АФЛС [115,116,117].

Вік пацієнтів на момент дебюту СЧВ становив 27,5 (20;35) року за відсутності значущої різниці між жінками та чоловіками (27 (19;36) та 29 (21;33) років відповідно). Цей показник є значно нижчим у порівнянні з аналогічними дослідженнями, проведеними в інших країнах. Для прикладу, у Великій Британії він становить 47,9 року [57], а у штаті Каліфорнія (США) – 43,9 року [58]. Це може свідчити про недостатню обізнаність та настороженість лікарів щодо СЧВ у пацієнтів середнього та похилого віку. Також встановлено, що час відтермінування встановлення діагнозу є достовірно довшим у пацієнтів з віком на час дебюту СЧВ старше 40 років. Цей факт ще раз підтверджує необхідність більшої настороженості щодо СЧВ в цієї категорії пацієнтів.

В процесі діагностичного пошуку хоча б один хибний діагноз встановлювався 54,4% пацієнтів. Для порівняння, у вищезгаданому Британському дослідженні даний показник становив 67% [4]. Серед хибних діагнозів переважали ревматоїдний артрит (16,2%), реактивний артрит (12,0%), плеврит (6,8%), гломерулонефрит (6,0%), пієлонефрит (5,1%), пневмонія (5,1%), змішане захворювання сполучної тканини (3,4%) та дерматит (3,4%).

Всього – 41 нозологічна одиниця. В недавньому українському дослідженні було показано доцільність визначення рівня антитіл до двоспіральної ДНК у хворих із суглобовим синдромом, оскільки поєднання болю в суглобах та позитивності за антитілами до дсДНК має високі чутливість (97,3%) та специфічність (89,3%) для верифікації діагнозу системний червоний вовчак. Слідування цій рекомендації, ймовірно, дозволило б значно зменшити частоту хибного встановлення діагнозу ревматоїдний артрит хворим на СЧВ [118].

При порівнянні часу відтермінування встановлення діагнозу серед пацієнтів з наявністю/відсутністю кожного конкретного клінічного прояву в дебюті захворювання виявлено, що діагноз СЧВ встановлювався достовірно раніше при наявності ураження нирок (0,5 (0,18-0,5) проти 1,0 (0,5-2,83) року;  $p=0,004$ ), лихоманки (0,5 (0,25-1,84) проти 1,18 (0,5-3,0) року;  $p=0,005$ ), та гематологічних проявів (0,18 (0,08-0,5) проти 1,0 (0,5-2,83) року;  $p<0,001$ ), ніж при їх відсутності. Наявність інших клінічних проявів достовірно не впливала на тривалість відтермінування встановлення діагнозу.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка ефективності та переносимості фармакологічних засобів, що зараз застосовуються при СЧВ. Актуальність цього завдання зумовлена повільним, у порівнянні зі запальними артритами, впровадженням імунобіологічних та таргетних синтетичних препаратів для лікування СЧВ [5]. Так, лише у 2011 р. FDA та EMA схвалено перший імунобіологічний препарат для лікування СЧВ – белімумаб. За механізмом дії він є моноклональним антитілом до BlyS (B-lymphocyte stimulator) [78]. А у 2021 р. FDA та EMA зареєстровано аніфролумаб – блокатор рецептора ІФН-1, одного з ключових цитокінів у патогенезі СЧВ [79]. Тому, метою проведення аналізу була оптимізація медикаментозної терапії СЧВ наявними засобами.

ГК входили в схему терапії СЧВ всіх пацієнтів без виключення. Ремісії на тлі відміни ГК вдалося досягнути лише у 2 пацієнтів. Нижче наведена частота основних небажаних явищ на тлі приймання ГК (хоча у більшості пацієнтів прийом ГК міг бути основним чинником ризику розвитку цих станів,

достовірно встановити причинно-наслідковий зв'язок неможливо через відсутність групи порівняння):

1. Зниження МЦКТ – у 47 (29,4%) пацієнтів (28 – остеопенія; 19 – остеопороз). У 2 пацієнтів також діагностовано патологічний перелом. Дані щодо патологічних переломів при СЧВ обмежені, проте за даними нещодавнього дослідження, що включало більше 14 тисяч хворих на ревматоїдний артрит, частота переломів становила від 5 до 9 на 1000 пацієнто-років при середній дозі до 15 мг на добу (у перерахунку на преднізолон) та 16 – при дозі вище 15 мг на добу [119]. Отриманий нами результат є дещо нищим – 3,6 випадків патологічних переломів на 1000 пацієнто-років.

2. Артеріальна гіпертензія – у 40 пацієнтів (25%), серед них у 32 двох спостерігалось ураження нирок, ще у 5 – дебют після 40 років.

3. Ураження ШКТ – 6 пацієнтів (3,8%). Серед них виразка шлунка – лише у 1 пацієнта (0,6%). Решта – гастрит/гастродуоденіт. Згідно даних кількох мета-аналізів частота виразки шлунка на фоні прийому ГК є співставною з нашими даними та становить від 0,4% до 1,8%. [98]. Більшість пацієнтів періодично приймали НПЗП, а також невідомою є частота інфікованості *Helicobacter pylori*, що є незалежними факторами ризику розвитку патології ШКТ. Разом з тим частина пацієнтів приймали препарати для гастропротекції. Ця сукупність факторів значно ускладнює оцінку впливу ГК на розвиток патології ШКТ.

4. Цукровий діабет розвинувся лише у 1 пацієнта у віці старше 45 років. Попри поширену думку щодо значного збільшення ризику розвитку цукрового діабету на фоні ГК, згідно досліджень їх прийом веде лише до зворотного підвищення рівня глюкози у хворих на цукровий діабет та, в значно меншій мірі, у здорових осіб, проте практично не збільшує ризику виникнення цукрового діабету [120, 121]. Отримані дані додатково підтверджують цей факт.

5. Катаракта діагностована лише у 4 пацієнтів, що значно нижче літературних даних. Так, серед пацієнтів, що приймають ГК довше 5 років

катаракта виникає у 28 % (за нашими даними – 4,9%) [122], або від 2,1 до 26,5 випадків на 1000 пацієнто-років [123] (2,9 в нашому дослідженні). Ймовірно, має місце недодіагностика ранніх стадій катаракти через нехтування пацієнтами рекомендації навіть при відсутності в них скарг з боку зору щорічно відвідувати офтальмолога.

6. АНГСК – 13 пацієнтів (8,1%). Ще у 1 пацієнтки розвинувся аваскулярний некроз дистального епіфізу стегнової та проксимального епіфізу великогомілкової кісток (сумарно – 8,75%). Згідно метааналізу 2017 року частота аваскулярного некрозу кісток становила в середньому 9%, та коливалась від 0,8% до 33% [124]. Пізніші дослідження підтверджують ці результати [125, 126, 127, 128, 129].

АНГСК може бути одним з найважчих ускладнень терапії ГК, оскільки не існує високоефективних методів профілактики та консервативного лікування і у більшості випадків виникає потреба у протезуванні кульшових суглобів, що пов'язано з певними ризиками, особливо у пацієнтів з обтяженим коморбідним фоном.

Тому в нашому дослідженні було порівняно групи пацієнтів у яких розвинувся та не розвинувся АНГСК з метою уточнення факторів ризику та можливості їх корекції. Виявлено, що у пацієнтів з АНГСК спостерігаються достовірно вищі сумарна доза ГК (в 1,86 рази), концентрація загального холестерину (в 1,2 рази) та сечової кислоти (в 1,26 рази) в сироватці крові.

Щодо сумарної дози ГК, результат є очікуваним, оскільки прийом цих препаратів вважається високоймовірним етіологічним чинником виникнення АНГСК у пацієнтів з СЧВ, хоча іноді при СЧВ спостерігають його розвиток ще до початку прийому ГК. [124, 129]. Зокрема у однієї з обстежених пацієнток АНГСК було діагностовано всього через 1 місяць після початку терапії ГК. Тому, очевидно, доцільним є мінімізація доз ГК, що можливо досягнути інтенсифікацією базисної терапії.

Гіперхолестеринемія також є відомим фактором ризику розвитку АНГСК. У недавньому ретроспективному дослідженні було показано підвищення

ризик розвитку АНГСК при підвищенні рівня ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові [126]. Можливими механізмами в даному випадку є жировий емболізм та гіпертрофія адипоцитів жовтого кісткового мозку, що веде до екстравазальної компресії судин мікроциркуляторного русла [126, 130]. На багатьох тваринних моделях та кількох дослідженнях на пацієнтах було показано зниження ризику АНГСК при застосуванні статинів, зокрема повідомлялося, що в групі пацієнтів на ГК терапії, що приймали статини АНГСК виникав значно рідше – 1% порівняно з 3-20% серед пацієнтів, що їх не приймали [131, 132]. Отже, застосування ліпідзнижуючих агентів може розглядатися як один з можливих превентивних засобів у пацієнтів високого ризику.

Щодо підвищення рівня сечової кислоти, то її зв'язок з розвитком АНГСК є суперечливим. Ще у 1975 році було показано, що у пацієнтів з аваскулярним некрозом спостерігаються достовірно вищі рівні сечової кислоти [133], а також те, що у пацієнтів з подагрою аваскулярний некроз зустрічається частіше, ніж у загальній популяції [134]. Одним з можливих механізмів є її здатність стимулювати спонтанну та АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів [135]. Також було показано, що у пацієнтів з СЧВ високий рівень сечової кислоти асоціюється з гіперліпідемією та наявністю артеріальних тромбозів, що є незалежними факторами ризику розвитку АНГСК [136, 137].

В дослідженні, проведеному на більшій групі пацієнтів виявлено відмінності між групами і по інших лабораторних показниках, зокрема пацієнти з АНГСК мають нижчий рівень гемоглобіну, глюкози, піридоксальфосфату (вітаміну В6) та ціанокобаламіну (вітаміну В12), а також вищий рівень креатиніну, натрію та гомоцистеїну [136].

Серед клінічних проявів судинна патологія, лімфопенія та алопеція асоціювалися з підвищеним ризиком виникнення АНГСК. Саме порушення кровопостачання певної ділянки кістки є основним механізмом розвитку остеонекрозу, тому судинна патологія є очікуваним фактором ризику. Існують докази ефективності вазодилітаторів (зокрема аналогів простагліну)

антиагрегантів та антикоагулянтів у профілактиці та консервативному лікуванні АНГСК, що додатково підтверджує даний факт [138].

Стосовно лімфопенії та алопеції дані суперечливі та потребують подальшого вивчення. Можливо, ці прояви асоційовані з високою активністю хвороби, що вимагає застосування вищих доз ГК. В одному з досліджень у пацієнтів з АНГСК показано підвищену частоту інших клінічних проявів: гематологічних порушень, артриту, серозиту, легеневої артеріальної гіпертензії та остеопорозу [129].

Рівень антифосфоліпідних антитіл був підвищеним у 4 пацієнтів, серед них у 2 пацієнтів – потрійна позитивність (вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну, бета-2-глікопротеїну), ще у 2 – лише за вовчаковим антикоагулянтом. В літературі існують дані про підвищення ризику АНГСК у пацієнтів з первинним АФЛС у порівнянні із загальною популяцією та у пацієнтів з СЧВ та вторинним АФЛС у порівнянні з хворими на СЧВ без цього ускладнення [139, 140].

Цікавою, раніше не описаною знахідкою є виявлений достовірний сильний негативний кореляційний зв'язок ( $r=-0,83$ ,  $p<0.05$ ), між віком пацієнтів на момент дебюту СЧВ та тривалістю захворювання до виникнення АНГСК. Це може вказувати на збільшення ризику АНГСК в пацієнтів з більшим віком на момент дебюту захворювання. Можливими причинами такої закономірності є зниження мінеральної щільності кісткової тканини, збільшення частоти гіперхолестеринемії та зниження рагенеративних властивостей кісткової тканини.

Інфекційні ускладнення не враховано окремо, тому що важко ізольовано оцінити вклад ГК у їх розвиток. Важливим є те, що при виникненні інфекційних захворювань на фоні комбінованої імуносупресивної терапії доза ГК може бути лише поступово знижена, тоді як прийом ХМАРП можливо призупинити повністю. Тому, розвиток цих ускладнень розглядався саме в розрізі застосування ХМАРП. Отримані дані щодо їх ефективності та переносимості дозволили виявити певні закономірності, відмінності у

порівнянні зі світовою практикою та розробити рекомендації щодо оптимізації їх застосування при СЧВ.

ГХХ в якості монотерапії призначався як препарат першої лінії при низькій активності захворювання 64 пацієнтам. На фоні його прийому не зафіксовано жодного інфекційного побічного ефекту, що частково може бути пояснено також низькими дозами ГК, що призначалися в такій ситуації. Разом з тим, ефективність ГХХ у монотерапії також була нижчою порівняно з іншими ХМАРП – лише 42%. Більшість побічних ефектів (зафіксовано у 9 пацієнтів – 7,1%) були легкими чи помірно вираженими та проходили після припинення прийому (шкірний висип, шлунково-кишкова непереносимість, тромбоцитопенія, лихоманка). ГХХ-індукована ретинопатія діагностована лише у 1 пацієнта.

Наприкінці 2000-х років було показано, що ГХХ слід призначати всім пацієнтам з СЧВ (навіть за умови неефективності в монотерапії), оскільки він істотно покращує прогноз захворювання [96]. Це також відображено в останніх рекомендаціях EULAR по лікуванню СЧВ [74]. Проте серед обстежених пацієнтів він призначався 79,4% (включаючи моно- та комбіновану терапію). При дослідженні можливих причин виявлено, що більшість пацієнтів, яким цей препарат не призначався, проходили лікування в 2011–2014 рр. Тому, ймовірною причиною призначення ГХХ не 100% пацієнтів є інерція імплементації міжнародних рекомендацій. Варто наголосити, що у разі недостатньої ефективності ГХХ у монотерапії його прийом слід продовжити та додати інший ХМАРП, а не відмінити препарат.

МТ та АЗА призначалися як препарати другої лінії при низькій активності захворювання та першої ліній при середній активності. Серед включених в дослідження пацієнтів звертає на себе увагу вища у порівнянні з літературними даними частота відміни через побічний ефект (25,8% і 32,5% відповідно), тоді як за даними аналогічних попередніх досліджень цей показник становив 10% для обох препаратів [141, 142]. У щонайменше половині випадків МТ було відмінено через шлунково-кишкові небажані явища.



Частково їх можливо попередити переходом на парентеральне введення, зменшення дози чи розділення її на кілька прийомів. Саме побічні ефекти були основною причиною відміни АЗА в нашому дослідженні, тоді як в аналогічному попередньому дослідженні виявлено дещо інший спектр причин його відміни: побічні ефекти – 3 пацієнти (10%), деескалація терапії – 14 (47%), неефективність – 12 (40%). Лейкопенія була єдиною причиною відміни препарату у всіх трьох пацієнтів [142]. Тому можна зробити висновок про необхідність спроб корекції дози, тимчасового припинення терапії до купування побічного ефекту, але не повної відміни АЗА у разі розвитку нудоти, локальних інфекцій, невиражених гематологічних порушень, та інших легких чи помірних побічних ефектів. На фоні прийому кожного з препаратів зафіксовано по 1 випадку токсичного гепатиту, що повністю пройшли після припинення прийому та не спричинили віддалених негативних наслідків.

Також варто наголосити, що в Україні, і зокрема серед пацієнтів, включених дослідження, не використовувалося визначення концентрації метаболітів АЗА в сироватці крові (для диференціації між активністю хвороби та побічним ефектом препарату, а також істинної неефективності та недостатнього дозування чи порушення режиму прийому пацієнтом) та активності основного ферменту його метаболізму – тіопуринметилтрансферази (ТПМТ) до початку терапії (для виключення її спадкової недостатності, що веде до надмірно високого рівня АЗА в сироватці крові та ризику мієлосупресії) [143, 144, 145, 146, 147]. Ці методи обстеження є доступними в Україні, проте інформованість лікарів стосовно них є низькою.

ММФ та ЦФ застосовувалися в переважній більшості випадків для індукції ремісії люпус-нефриту. Вони мали високі показники ефективності, що достовірно не відрізнялися (85,7% та 65,6% відповідно). Проте, застосування ММФ супроводжувалося достовірно меншою кількістю побічних ефектів – лише 1 випадок (3,6%) відміни через гострий пієлонефрит. Тоді як ЦФ було відмінено через небажані явища (переважно інфекційні та гематологічні)

у 8 пацієнтів (25%). Літературні дані підтверджують кращу переносимість ММФ у порівнянні з ЦФ при відсутності значимої різниці в ефективності [148, 149, 150]. Примітно, що такі ж результати отримані при лікуванні ураження легень при системній склеродермії [151], тоді як при індукції ремісії АНЦА-асоційованих васкулітів ЦФ є достовірно більш ефективним ніж ММФ [152].

РТК також показав високу ефективність (73,3%) в індукції ремісії при люпус-нефриті, а також використовувався для підтримки ремісії у 53,3% пацієнтів. Побічні ефекти, що привели до необхідності відмінити препарат виникли лише у 2 з 15 пацієнтів. Попри численні дані обсерваційних досліджень про ефективність РТК при СЧВ, поки відсутні подвійні сліпі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, які б це підтверджували [153, 154]. Незважаючи на це, препарат включений в рекомендації EULAR 2023 року по лікуванню СЧВ [74].

Серед засобів, що використовуються у світі, в Україні досі не зареєстровано аніфролумаб та воклоспорин, та вкрай рідко застосовуються белімумаб (в основному через високу вартість) та інгібітори кальциневрину.

Також встановлено наявність негативного кореляційного зв'язку між віком дебюту СЧВ та тривалістю терапії кожним ХМАРП. Потенційно це може свідчити про кращу відповідь на лікування чи кращу прихильність до лікування у пацієнтів молодого віку, що потребує подальших досліджень. Між часом відтермінування встановлення діагнозу та тривалістю терапії достовірного зв'язку не виявлено.

Наступним аспектом застосування ХМАРП при СЧВ що вивчався, був їх вплив на показники якості життя пацієнтів. У хворих на СЧВ у порівнянні з контрольною групою були зниженими всі показники фізичного благополуччя, проте лише частина показників психологічного. Факторами, що асоціюються з вищим рівнем психологічного благополуччя виявилися прийом ММФ і/або ЦФ (на момент тестування або в анамнезі). А застосування МТ, в свою чергу, асоціювалося зі зниженням рівня психологічного благополуччя. Саме ММФ та ЦФ є основними в лікуванні нейролюпусу. Зокрема ЦФ згідно

останніх рекомендацій є препаратом вибору при нейролюпусі [74], а щодо ММФ, то існує немало даних щодо його ефективності при ураженні ЦНС в ході СЧВ, попри те його застосування при нейролюпусі не включено в рекомендації через недостатню кількість рандомізованих клінічних досліджень [155, 156]. Стосовно РТК, який також рекомендований при нейролюпусі [157, 158, 159], кількість пацієнтів, яким він призначався була недостатньою для достовірної статистичної оцінки. Отримані результати дозволяють припустити, що як мінімум у частини пацієнтів, у яких не діагностовано нейролюпус, все ж має місце патологічний процес в ЦНС, що впливає, зокрема, на психологічне здоров'я пацієнтів. Це підтверджується даними окремих досліджень [160], проте цей факт вимагає подальших поглиблених експериментальних досліджень. Альтернативним поясненням є призначення ММФ та ЦФ пацієнтам з більш важким перебігом захворювання, які, відповідно, відчували більш різке покращення стану після лікування, ніж пацієнти з легшими проявами (що, відповідно, отримували інші препарати, зокрема МТ). Дані літератури щодо порівняння впливу ХМАРП на показники якості життя є обмеженими, тому необхідне проведення подальших досліджень з більшою кількістю пацієнтів для уточнення характеру та виявлення причин виявлених закономірностей.

Для порівняння, в аналогічному дослідженні, проведеному з дорослими, хворими на ювенільний ідіопатичний артрит [161], було виявлено, що у цієї категорії пацієнтів порівняно з контрольною групою відсутня різниця у показниках психологічного благополуччя, а серед показників фізичного благополуччя знижено лише 3 із 4 показників (фізичне функціонування, рольове функціонування та інтенсивність болю). Потенційно це може вказувати на більш значний вплив захворювання на якість життя при СЧВ, ніж при ювенільному ідіопатичному артриті, проте для підтвердження цієї гіпотези необхідне проведення безпосереднього порівняння пацієнтів з обома нозологіями.

При вивченні впливу клінічних проявів на якість життя встановлено, що наявність у пацієнтів артриту, АНГСК (до проведення оперативного втручання) та висипу асоціюється з нижчим рівнем фізичного благополуччя. З цього випливає, що здатність повноцінно рухатися та зовнішній вигляд є, найімовірніше, основними складовими фізичного благополуччя пацієнта.

При вивченні потенційних лабораторних маркерів СЧВ було обрано ІЛ-2, САА, феритин, VEGF-A, розчинний рецептор VEGF 1 типу та ET-1, а також детально вивчено зв'язок РФ з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів та релевантність його визначення у пацієнтів з СЧВ. Частина виявлених нами асоціацій та закономірностей підтверджує літературні дані, тоді як деякі різняться чи не фіксувалися раніше.

Зокрема, специфічним є характер розподілу значень ІЛ-2 серед пацієнтів з СЧВ. Так у 8 з 38 (21,5%) досліджуваних зразків він був достовірно значно вищим ніж у решти (76,3 пг/мл (74,4–110,7) проти 1027,5 пг/мл (282,4–1685,9)), тоді як для всіх інших показників жодних закономірностей в розподілі значень виявлено не було. Раніше подібний патерн розподілу значень концентрації ІЛ-2 було продемонстровано у пацієнтів з вогнищевою алопецією, проте особливості представників груп з умовно низьким та умовно високим рівнем ІЛ-2 не було проаналізовано [162]. Серед пацієнтів з СЧВ подібні дослідження відсутні. Подальше вивчення цього питання може допомогти зрозуміти нові аспекти цитокінового профілю пацієнтів з СЧВ та патогенезу загалом.

За допомогою логістичного регресійного аналізу виявлено, що лише ET-1 та САА незалежно асоціюються з високою активністю СЧВ. Створене рівняння дозволяє з високою специфічністю та чутливістю оцінити ймовірність високої активності СЧВ виходячи зі значень цих показників. Вартий уваги виявлений середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між гранулоцитарно-лімфоцитарним співвідношенням (ГЛС) та іншими маркерами запального процесу при СЧВ (в тому числі ET-1 та САА). Цей показник та його аналог нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) останнім часом розглядаються як маркер активності запального процесу при ряді захворювань.

Існують дані про його достатню чутливість та специфічність для визначення високої активності СЧВ. Враховуючи вищенаведені дані та легкість визначення ГЛС та НГС можуть розглядатися як перспективні маркери високої активності СЧВ [163, 164].

Зв'язок досліджуваних маркерів з іншими рутинними лабораторними показниками прокоментовано нижче:

- прямий кореляційний зв'язок САА з рівнем тромбоцитів є типовим проявом запального процесу за медіації інтерлейкіну-6, рівень якого підвищується в більшості пацієнтів з СЧВ та корелює з активністю захворювання [165];
- прямий кореляційний зв'язок сироваткової концентрації креатиніну з sVEGF-R1 та феритином ймовірно пов'язаний зі збільшенням концентрації цих речовин при люпус-нефриті та, відповідно, їх участі в ураженні нирок [166,167];
- у попередніх дослідженнях було встановлено кореляцію між рівнями сечової кислоти та феритину в сироватці крові як у здорових осіб [168], так і серед хворих на подагру [169]; отримані результати підтверджують цей зв'язок і для пацієнтів з СЧВ;
- стосовно зв'язку між рівнем феритину і АЛАТ, а також ІЛ-2 та глюкози літературні дані обмежені;
- не виявлено кореляційних зв'язків між досліджуваними маркерами та рівнем СРБ, що підтверджує його недостатню інформативність як показника активності СЧВ [170, 171]; щодо ШОЕ, то виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок лише з рівнем ЕТ-1.

При дослідженні впливу наявності клінічних проявів на сироватковій концентрації досліджуваних маркерів встановлено, що рівень ЕТ-1 є достовірно вищим у пацієнтів з нефритом ( $p=0,045$ ) та серозитом ( $p=0,007$ ); у пацієнтів з висипом “по типу метелика” спостерігаються вищі рівні VEGF-A ( $p=0,009$ ) та САА ( $p=0,023$ ), а рівень ІЛ-2 є достовірно нижчим у пацієнтів з феноменом Рейно ( $p=0,041$ ).

Серед отриманих результатів відомим фактом є підвищення ЕТ-1 при люпус-нефриті [172], інші потребують подальшого дослідження. Зокрема про роль ІЛ-2 в патогенезі феномену Рейно відомо мало, проте існують дані про те, що ілопрост підвищує рівень ІЛ-2 в сироватці крові у пацієнтів з феноменом Рейно при системному склерозі [173].

Варто зауважити, що в нашому дослідженні не підтверджено деякі раніше отримані дані, зокрема зв'язок рівня феритину з гематологічними показниками [174], підвищення VEGF-A в сироватці крові при люпус-нефриті та у пацієнтів з вторинним феноменом Рейно [175], що, ймовірно, пов'язано з відносно невеликим розміром вибірки.

Отримані результати щодо асоціації РФ з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів свідчать про доцільність визначення рівня РФ в сироватці крові хворих на СЧВ для комплексної оцінки їх стану та перебігу захворювання. Частота його виявлення в нашій когорті пацієнтів (27,7%) відповідає літературним даним [176]. Корисною для практичних лікарів може бути отримана інформація про те, що хворим з наявністю РФ діагноз СЧВ встановлюється в середньому на 1,5 року пізніше порівняно з хворими без підвищеного титру РФ. Однією з можливих причин подовження часу відтермінування встановлення діагнозу у пацієнтів, позитивних за РФ, може бути встановлення таким хворим діагнозу ревматоїдний артрит, який змінювався лише при появі специфічних проявів (нефрит, серозит, цитопенії, ураження ЦНС) та лабораторному підтвердженні СЧВ. Проте достовірної різниці в частоті встановлення хибного діагнозу ревматоїдний артрит у нашій когорті пацієнтів не виявлено ( $p=0,364$ ). Крім того, підвищений рівень РФ за наявності певних неспецифічних клінічних проявів (ознаки синдрому сухості, синдром Рейно, ураження легень тощо) міг бути причиною для тривалого спостереження з метою виключення інших системних ревматичних захворювань (синдром Шегрена, змішане захворювання сполучної тканини, системна склеродермія тощо), особливо у випадках, негативних щодо найбільш специфічних антитіл для СЧВ – анти-Sm та анти-дсДНК. Виявлена нами вища

частота лімфаденопатії у РФ-позитивних пацієнтів могла вимагати додаткових зусиль та часу для виключення онкогематологічних захворювань, при яких також часто виявляється РФ.

Серед виявлених асоціацій з клінічними проявами СЧВ слід відзначити нижчу поширеність люпус-нефриту у пацієнтів з підвищеним рівнем РФ, що підтверджують літературні дані [177, 178, 179, 180]. Можливими механізмами його протективної дії вважаються конкуренція РФ з компонентами системи комплементу за зв'язування з імунними комплексами, що сповільнює їх подальше депонування в ниркових клубочках, а також пришвидшення елімінації зв'язаних з РФ імунних комплексів ретикуло-ендотеліальною системою [177, 180].

З клінічної точки зору важливо відзначити, що згідно отриманих результатів для серопозитивних за РФ хворих характерні вищі рівні ШОЕ та СРБ. Наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку концентрації РФ з СРБ та ШОЕ додатково підтверджує їх синергічність як маркерів активності запального процесу. Примітно, що вищий рівень ШОЕ і СРБ у позитивних за РФ пацієнтів характерний також для АНЦА-асоційованих васкулітів [181], але нехарактерний для ревматоїдного артрити [182, 183].

Крім маркерів запалення, підвищення рівня РФ також асоціювалось у наших хворих з вищим титром АНА, позитивністю за антитілами до Ro/SSA та La/SSB антигенів. Раніше було показано, що лише РФ класу IgA корелює з рівнем антитіл до Ro/SSA та La/SSB у пацієнтів з СЧВ [177]. В дослідженнях серед пацієнтів з первинним синдромом Шегрена виявлено кореляційний зв'язок концентрації РФ з усіма трьома вищезгаданими показниками [177]. Отримані дані можуть свідчити про асоціацію між рівнем РФ та загальною антитілпродукуючою активністю В-лімфоцитів [184], хоча зв'язок з продукцією саме антитіл до Ro/SSA та La/SSB залишається незрозумілим. Результати логістичного регресійного аналізу продемонстрували наявність незалежного зв'язку між позитивністю за РФ і розвитком лімфаденопатії, люпус-нефриту, наявністю антитіл до Ro/SSA та La/SSB у наших хворих.

Проте, незважаючи на вищеописані зв'язки РФ з маркерами запалення та продукцією аутоантитіл, безпосереднього зв'язку з індексом активності (SLEDAI-2k), а також концентрацією компонентів комплементу С3 і С4 та антитіл до дсДНК не встановлено. Також не знайдено зв'язку рівня РФ з деякими клінічними проявами та лабораторними показниками, що виявлявся в попередніх дослідженнях, зокрема серозитом, гематологічними порушеннями, висипом по типу “метелик”, позитивністю за антитілами до Sm-антигену, антифосфоліпідними антитілами та частотою розвитку АФЛС [177, 178, 181]. Виявлений нами зв'язок РФ з лімфаденопатією і лихоманкою практично не описаний в літературі та потребує подальшого дослідження. Згідно отриманих даних, не було значущого зв'язку між серологічним статусом за РФ та величиною індексу пошкодження SLICC/ACR DI, змістом медикаментозної терапії.

Оскільки РФ-позитивність пов'язана з вищими рівнями ШОЕ, СРБ та АНА, то лікування таких пацієнтів очікувано повинно бути в середньому більш агресивним. Проте, незважаючи на існуючі відмінності в клінічних та лабораторних характеристиках, значної різниці в лікуванні між РФ-серопозитивними та серонегативними пацієнтами виявлено не було. Однією з причин може бути нижча поширеність люпус-нефриту в РФ-серопозитивній групі, що дозволяла лікарям використовувати менш агресивні варіанти лікування. Крім того, хоча РФ-серопозитивні пацієнти мають вищі рівні ШОЕ, СРБ, АНА, їхній індекс активності SLEDAI-2k суттєво не відрізняється від РФ-серонегативних пацієнтів, тоді як активність захворювання, разом із характером ураження органів, є найважливішим фактором у виборі стратегії лікування.

Слід відзначити кілька обмежень нашого дослідження. Через низьку поширеність СЧВ розмір досліджуваної вибірки є відносно невеликим, що ми намагались компенсувати тривалим часовим проміжком набору пацієнтів. Аналіз клінічних та лабораторних даних проводився на час звернення хворих до спеціалізованих ревматологічних установ, що могло привести до заниження



частоти деяких відхилень, які не були виявлені та/чи зареєстровані на первинних етапах медичної допомоги. Більшість хворих на час збору інформації та проведення лабораторних досліджень вже отримували ГК і/або ХМАРП, що, безумовно, впливало на гематологічні показники та рівні маркерів запалення. У ретроспективній частині дослідження у частини хворих були відсутні дані про повний спектр клінічних та імунологічних проявів СЧВ (у тому числі складових індексів SELENA-SLEDAI та SLEDAI-2K). Проведене нами дослідження є проміжним етапом у вивченні перебігу СЧВ, процесу його діагностики та лікування для збільшення якості надання медичної допомоги хворим. Для підтвердження та уточнення отриманих результатів необхідно проведення багатоцентрових досліджень з більшою вибіркою пацієнтів різних етнічних груп та довшим періодом спостереження.

## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота висвітлює результати власного дослідження, які пропонують способи вирішення актуальної проблеми сучасної ревматології – удосконалення діагностики та лікування СЧВ на основі вивчення перебігу захворювання на етапі діагностичного пошуку та після встановлення діагнозу, а також комплексної оцінки клінічних та лабораторних характеристик пацієнтів.

1. Середній час відтермінування встановлення діагнозу становив майже 2,5 року, при цьому вік пацієнта на момент встановлення діагнозу складав 27,5 (20;35) року. Час відтермінування встановлення діагнозу був достовірно вищим у групі пацієнтів з дебютом у віці старше 40 років (1,96 (1,18-4)), ніж у групах до 20 років (0,5 (0,25-2)) та 20-40 років (0,63 (0,42-2)).
2. Хоча б один хибний діагноз встановлювався 54,4% пацієнтів. У групі хворих, яким встановлювалися хибні діагнози, час відтермінування діагнозу був достовірно більшим (3,62 проти 1,06 року,  $p < 0,001$ ) порівняно з групою пацієнтів, яким діагноз СЧВ встановлювався одразу. Найчастішими хибними діагнозами були ревматоїдний артрит (16,2%), реактивний артрит (12,0%), плеврит (6,8%), гломерулонефрит (6,0%), пієлонефрит (5,1%), пневмонія (5,1%).
3. Показник виживаності терапії ММФ був достовірно вищим порівняно з МТ, АЗА та РТК, а частота відміни ММФ через побічні ефекти (3,6%) була достовірно нижчою, ніж при застосуванні МТ (25,8%), АЗА (32,5%) та ЦФ (25,0%).
4. Серед пацієнтів, у яких розвинувся АНГСК, виявлялись достовірно вищі порівняно з альтернативною групою рівні загального холестерину – на 20%, сечової кислоти – на 26% та кумулятивної дози ГК – на 86%, частіше зустрічались ураження судин (ВР 2,4 (1,16-3,64)), алопеція (ВР 3,03 (1,71-4,35)) та лімфопенія (ВР 3,28 (1,59-4,97)).

5. Рівень фізичного благополуччя згідно результатів SF-36-анкетування виявився нижчим в групах пацієнтів з наявністю в клінічній картині артриту, АНГСК до проведення оперативного втручання та шкірного висипу на 31%, 24,3% та 21,5% відповідно. Застосування ЦФ та ММФ асоціювалося з вищим рівнем психологічного благополуччя на 26,2% та 26,5% відповідно, а МТ – зі зниженням на 20,9%.
6. В групі пацієнтів з СЧВ з високою активністю захворювання (SELENA-SLEDAI>10) порівняно з тими, в кого вона була низькою чи середньою (SELENA-SLEDAI в діапазоні 1-10), реєструвались достовірно вищі рівні САА – на 76%, VEGF-A – на 72% та ЕТ-1 – на 120%. При проведенні ROC-аналізу для оцінки досліджуваних параметрів як маркерів високої активності СЧВ виявлено, що показник AUC (area under curve) був достовірно вищим за 0,5 для ЕТ-1 (AUC=0,783) та САА (AUC=0,817).
7. Підвищення сироваткового рівня РФ спостерігалось у близько 28% хворих на СЧВ. В РФ-серопозитивних пацієнтів діагноз СЧВ встановлювався достовірно пізніше (2,0 (0,5–3,0) роки), ніж у серонегативних (0,5 (0,3-1,9)), рідше зустрічались ураження нирок (42,1% проти 59,4%) та лихоманка (42,1% проти 59,2%), проте частіше зустрічались лімфаденопатія (59,6% проти 42,3%) та позитивність за антитілами до Ro/SSA (67,9% проти 42,9%) і La/SSB (41,7% проти 13,0%).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У осіб віком понад 40 років у разі розвитку суглобового синдрому, ураження нирок чи легенів необхідно мати підвищену настороженість щодо СЧВ.
2. За необхідності додавання до ГХХ ще одного ХМАРП перевагу за рівних інших умов слід віддавати ММФ, який має довшу виживаність терапії порівняно з МТ, АЗА та РТК та кращу, ніж у МТ, АЗА та ЦФ, переносимість.
3. Інформація щодо вищого рівня загального холестерину, сечової кислоти, кумулятивної дози ГК, а також вищої частоти ураження судин, лімфопенії та алопеції у пацієнтів з АНГСК може бути використана для моніторингу та попередження виникнення цього ускладнення СЧВ.
4. Дані про кращу порівняно з іншими ХМАРП динаміку психологічного благополуччя пацієнтів на тлі застосування ММФ та ЦФ слід брати до уваги в процесі раціоналізації фармакотерапії СЧВ.
5. Для оцінки активності СЧВ, додатково до традиційних клінічних і лабораторних маркерів, рекомендовано орієнтуватись також на рівні САА та ЕТ-1: маркерами високої активності є рівні САА вище 35,75 мг/л (чутливість 83,3%; специфічність 68,8%) та ЕТ-1 вище 4,14 пг/мл (чутливість 58,3%; специфічність 85,7%). За відсутності можливості визначення цих показників слід брати до уваги наявність прямої кореляції величин ГЛС з рівнями додаткових лабораторних маркерів високої активності СЧВ.
6. У процесі комплексної оцінки стану пацієнта з СЧВ варто враховувати серопозитивність за РФ, яка не відображає активність захворювання, але негативно асоціюється з розвитком люпус-нефриту та має позитивну асоціацію з лімфаденопатією, наявністю антитіл до Ro/SSA і La/SSB.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>.
2. Jiang M, Near AM, Desta B, Wang X, Hammond ER. Disease and economic burden increase with systemic lupus erythematosus severity 1 year before and after diagnosis: a real-world cohort study, United States, 2004-2015. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000503. doi: 10.1136/lupus-2021-000503.
3. Gergianaki I, Bertias G. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Front Med (Lausanne)*. 2018;(5):161. doi: 10.3389/fmed.2018.00161.
4. Sloan M, Harwood R, Sutton S, D'Cruz D, Howard P, Wincup C, et al. Medically explained symptoms: a mixed methods study of diagnostic, symptom and support experiences of patients with lupus and related systemic autoimmune diseases. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(1):rkaa006. doi: 10.1093/rap/rkaa006.
5. Dall'Era M, Bruce IN, Gordon C, Manzi S, McCaffrey J, Lipsky PE. Current challenges in the development of new treatments for lupus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):729-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214530.
6. Feshchenko YI, Mostovoy YM, Babiychuk YV. The procedure of adaptation of international quality of life questionnaire MOS SF-36 in Ukraine. The experience of administration in asthma patients. *Ukr Pulmonol J*. 2002;(3):9-11.
7. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatol (Oxford)*. 2020;59(15):29-38. doi: 10.1093/rheumatology/keaa382.
8. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(4):210-33. doi: 10.1177/1759720X13485503.

9. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):351-6. doi: 10.1136/ard-2022-223035.
10. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України в умовах війни: посібник. Київ: ДУ ННЦ Інститут кардіології імені академіка МД. Стражеска; 2022. 220 с.
11. Bose M, Jefferies C. Sex bias in systemic lupus erythematosus: a molecular insight. *Immunometabolism (Cobham)*. 2022;4(3):e00004. doi: 10.1097/IN9.000000000000004.
12. Thomas R, Jawad AS. Systemic lupus erythematosus: rarer in men than women but more severe. *Trends in Urol Mens Health*. 2022;13(5):11-4. doi: 10.1002/tre.876.
13. Iaremenko O, Koliadenko D. Spectrum of clinical manifestations, autoantibodies and levels of inflammatory markers in men with systemic lupus erythematosus. *Medical science of ukraine (msu)*. 2022; 18(4), 21-30. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2022.04>.
14. Kassi E, Moutsatsou P. Estrogen receptor signaling and its relationship to cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:317452. doi: 10.1155/2010/317452.
15. Maret A, Coudert JD, Garidou L, Foucras G, Gourdy P, Krust A, et al. Estradiol enhances primary antigen-specific CD4 T cell responses and Th1 development in vivo. Essential role of estrogen receptor alpha expression in hematopoietic cells. *Eur J Immunol*. 2003;33(2):512-21. doi: 10.1002/immu.200310027.
16. Kramer PR, Kramer SF, Guan G. 17 beta-estradiol regulates cytokine release through modulation of CD16 expression in monocytes and monocyte-derived macrophages. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1967-75. doi: 10.1002/art.20309.
17. Christou EAA, Banos A, Kosmara D, Bertsias GK, Boumpas DT. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*. 2019;28(1):3-10. doi: 10.1177/0961203318815768.

18. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):144-50. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480.
19. Zen M, Salmaso L, Barbiellini Amidei C, Fedeli U, Bellio S, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med.* 2023;112:45-51. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.004.
20. Merola JF, Bermas B, Lu B, Karlson EW, Massarotti E, Schur PH, et al. Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. *Lupus.* 2014;23(8):778-84. doi: 10.1177/0961203314526291.
21. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):999-1014. doi: 10.1136/ard-2022-223741.
22. Sestan M, Kifer N, Arsov T, Cook M, Ellyard J, Vinuesa CG, et al. The Role of Genetic Risk Factors in Pathogenesis of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(7):5981-6002. doi: 10.3390/cimb45070378.
23. Choi D, Kim J, Yang JW, Kim JH, Park S, Shin JI. Dysregulated MicroRNAs in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Int J Biol Sci.* 2023;19(8):2495-514. doi: 10.7150/ijbs.74315.
24. Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Front Immunol.* 2016;(7):35. doi: 10.3389/fimmu.2016.00035.
25. von Hofsten S, Fenton KA, Pedersen HL. Human and Murine Toll-like Receptor-Driven Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5351. doi: 10.3390/ijms25105351.
26. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *J Immunol.* 2005;174(11):6599-607. doi: 10.4049/jimmunol.174.11.6599.

27. Chen X, Li H, Wu C, Zhang Y. Epstein–Barr virus and human herpesvirus 6 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Virology*. 2023;20(1):29. doi: 10.1186/s12985-023-01987-3.
28. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:370516. doi: 10.1155/2012/370516.
29. Pan Q, Liu Z, Liao S, Ye L, Lu X, Chen X, et al. Current mechanistic insights into the role of infection in systemic lupus erythematosus. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109122. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109122.
30. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):497-505. doi: 10.1097/BOR.0000000000000318.
31. Barbhaiya M, Hart JE, Malspeis S, Tedeschi SK, VoPham T, Sparks JA, et al. Association of Ultraviolet B Radiation and Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(7):1409-15. doi: 10.1002/acr.24974.
32. Solhjoo M, Goyal A, Chauhan K. Drug-Induced Lupus Erythematosus [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441889/>.
33. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):490-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000522.
34. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):849-57. doi: 10.1002/art.20049.
35. Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):222-28. doi: 10.1097/BOR.0000000000000474.



36. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270.
37. Oke V, Gunnarsson I, Dorschner J, Eketjäll S, Zickert A, Niewold TB, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):107. doi: 10.1186/s13075-019-1878-y.
38. Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214-28. doi: 10.1038/nrrheum.2018.31.
39. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431.
40. Craft JE. Dissecting the immune cell mayhem that drives lupus pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ps9. doi: 10.1126/scitranslmed.3002138.
41. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1912196.
42. Bialas AR, Presumey J, Das A, van der Poel CE, Lapchak PH, Mesin L, et al. Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus. *Nature*. 2017;546(7659):539-43. doi: 10.1038/nature22821.
43. Möckel T, Basta F, Weinmann-Menke J, Schwarting A. B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmun Rev*. 2021;20(2):102736. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102736.
44. Fares A, Carracedo Uribe C, Martinez D, Rehman T, Silva Rondon C, Sandoval-Sus J. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Recent Updates. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2208. doi: 10.3390/ijms25042208.
45. Kim YY, Park KT, Jang SY, Lee KH, Byun JY, Suh KH, et al. HM71224, a selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor, attenuates the development of

- murine lupus. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):211. doi: 10.1186/s13075-017-1402-1.
46. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2018;(9):1088. doi: 10.3389/fimmu.2018.01088.
47. Comte D, Karampetsou MP, Tsokos GC. T cells as a therapeutic target in SLE. *Lupus.* 2015;24(4-5):351-63. doi: 10.1177/0961203314556139.
48. Koga T, Ichinose K, Tsokos GC. T cells and IL-17 in lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2017;185:95-9. doi: 10.1016/j.clim.2016.04.010.
49. Baccala R, Gonzalez-Quintial R, Blasius AL, Rimann I, Ozato K, Kono DH, Beutler B, Theofilopoulos AN. Essential requirement for IRF8 and SLC15A4 implicates plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of lupus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(8):2940-5. doi: 10.1073/pnas.1222798110.
50. Koga T, Ichinose K, Tsokos GC. T cells and IL-17 in lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2017;185:95-9. doi: 10.1016/j.clim.2016.04.010.
51. Armstrong AJ, Gebre AK, Parks JS, Hedrick CC. ATP-binding cassette transporter G1 negatively regulates thymocyte and peripheral lymphocyte proliferation. *J Immunol.* 2010;184(1):173-83. doi: 10.4049/jimmunol.0902372.
52. Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Klatzmann D, Tsokos GC. T cells and autoimmune kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):329-43. doi: 10.1038/nrneph.2017.34.
53. Feng X, Zou Y, Pan W, Wang X, Wu M, Zhang M, et al. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23(3):327-34. doi: 10.1177/0961203313513508.
54. Pramanik B. Diagnosis of systemic lupus erythematosus in an unusual presentation: what a primary care physician should know. *Curr Rheumatol Rev.* 2014;10:81-6.

55. British Columbia Medical Association Antinuclear Antibody (ANA). Testing Protocol: BC Guidelines. Canada: British Columbia Medical Association; 2013. 3 p.
56. Oglesby A, Korves C, Laliberté F, Dennis G, Rao S, Suthoff ED, et al. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Health Econ. Health Policy*. 2014;12(2):179-90. doi: 10.1007/s40258-014-0085-x.
57. Kernder A, Richter JG, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Brinks R, Aringer M, et al. Delayed diagnosis adversely affects outcome in systemic lupus erythematosus: Cross sectional analysis of the LuLa cohort. *Lupus*. 2021;30(3):431-8. doi: 10.1177/0961203320983445.
58. Nightingale AL, Davidson JE, Molta CT, Kan HJ, McHugh NJ. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000172. doi: 10.1136/lupus-2016-000172.
59. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, Herrinton LJ, Gordon C, Helmick CG. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in San Francisco County, California: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1996-2005. doi: 10.1002/art.40191.
60. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12. doi: 10.1002/art.40930.
61. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(4):210-33. doi: 10.1177/1759720X13485503.
62. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 2021;11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928.

63. Arenas-Ramirez N, Woytschak J, Boyman O. Interleukin-2: Biology, Design and Application. *Trends Immunol.* 2015;36(12):763-77. doi: 10.1016/j.it.2015.10.003.
64. Sedighi S, Aghaei M, Musavi S, Nomali M. Relationship between Serum Level of Interleukin-2 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Disease Activity in Comparison with Control Group. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(7):16-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/7903.4602.
65. Sack GH Jr. Serum amyloid A – a review. *Mol Med.* 2018;24(1):46. doi: 10.1186/s10020-018-0047-0.
66. Wang CM, Deng JH, Mao GF, He YL, Shi X. Serum Amyloid A: A Potential Biomarker Assessing Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Med Sci Monit.* 2020;26:e923290. doi: 10.12659/MSM.923290.
67. Gamal NM, Khedr TM, Ismail NM, Ramadan H, Badawy ER, et al. Is it useful to measure serum ferritin level in systemic lupus erythematosus patients? *Egypt Rheumatol.* 2020;42(1):17-21. doi: 10.1016/j.ejr.2019.04.007.
68. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1097-105. doi: 10.1177/1947601911423031.
69. Liu J, Wang X, Yang X, Yan Q, Wang S, Han W. Investigating the role of angiogenesis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(6):621-7. doi: 10.1177/0961203314556293.
70. Willis R, Smikle M, DeCeulaer K, Romay-Penabad Z, Papalardo E, Jajoria P, et al. Clinical associations of proinflammatory cytokines, oxidative biomarkers and vitamin D levels in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(14):1517-27. doi: 10.1177/0961203317706557.
71. Ghazali WSW, Iberahim R, Ashari NSM. Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Biomarker for Disease Activity in Lupus Nephritis. *Malays J Med Sci.* 2017;24(5):62-72. doi: 10.21315/mjms2017.24.5.7.

72. Neuhofer W, Pittrow D. Endothelin in human autoimmune diseases with renal involvement. *Rheumatol (Oxford)*. 2006;45(3):39-41. doi: 10.1093/rheumatology/ke277.
73. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(5):361-5. doi: 10.1136/ard.54.5.361.
74. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
75. Сміян СІ, Мітченко ОІ, Кузьміна АП та ін. Діагностика і моніторинг системних захворювань сполучної тканини: акцент на лабораторно-інструментальних методах. *Український ревматологічний журнал* 2019;3(77):27-32.
76. Tsang-A-Sjoe MW, Bultink IE, Heslinga M, Voskuyl AE. Both prolonged remission and Lupus Low Disease Activity State are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):121-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew377.
77. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Clinical Remission and Low Disease Activity Outcomes Over 10 Years in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):822-8. doi: 10.1002/acr.23720.
78. Srivastava A. Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):550-3. doi: 10.4103/0019-5154.190107.
79. Loncharich MF, Anderson CW. Interferon Inhibition for Lupus with Anifrolumab: Critical Appraisal of the Evidence Leading to FDA Approval. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(6):486-91. doi: 10.1002/acr2.11414.
80. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised,

- placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1.
81. Isenberg D, Furie R, Jones NS, Guibord P, Galanter J, Lee C, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacodynamic Effects of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Fenebrutinib (GDC-0853) in Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1835-46. doi: 10.1002/art.41811.
  82. Furie RA, Bruce IN, Dörner T, Leon MG, Leszczyński P, Urowitz M, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatol*. 2021;60(11):5397-407. doi: 10.1093/rheumatology/keab381.
  83. Schafer PH, Ye Y, Wu L, Kosek J, Ringheim G, Yang Z, et al. Cereblon modulator iberdomide induces degradation of the transcription factors Ikaros and Aiolos: immunomodulation in healthy volunteers and relevance to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1516-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212916.
  84. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, Glennie MJ, Cambridge G, Cragg MS, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatol (Oxford)*. 2017;56(7):1227-37. doi: 10.1093/rheumatology/kex067.
  85. Guffroy A, Jacquél L, Guffroy B, Martin T. CAR-T cells for treating systemic lupus erythematosus: A promising emerging therapy. *Joint Bone Spine*. 2024 Sep;91(5):105702. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105702. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38336271.
  86. Проценко ГО, Дубас ВВ. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. *Укр Ревматол Журн*. 2020;82(4):25-34. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749.
  87. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.

88. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
89. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
90. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus.* 1999;8(8):685-91. doi: 10.1191/096120399680411281.
91. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-50. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d.
92. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
93. Ronald F van Vollenhoven, George Bertias, Andrea Doria, David Isenberg, Eric Morand, Michelle A Petri et.al - 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force: *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538.
94. Проценко ГО, Дубас ВВ. Аналіз відтермінування встановлення діагнозу при системному червоному вовчаку. *Укр Ревматол Журн.* 2022;87(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16747.
95. Проценко ГО, Дубас ВВ, Узун СВ, Цокало ЯВ, Збаращенко-Гасан МІ. Шкірні прояви при системному червоному вовчаку (випадок з клінічної практики). *Укр Ревматол Журн.* 2023;91(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17654.
96. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):433-46. doi: 10.1007/s40744-020-00212-9.

97. Sen M, Kurl A, Khosroshahi A. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus after cyclophosphamide therapy. *Lupus*. 2021;30(9):1509-14. doi: 10.1177/09612033211021163.
98. Dorlo TP, Jager NG, Beijnen JH, Schellens JH. Concomitant use of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013;157(19):5540.
99. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2088-102. doi: 10.1002/art.42646.
100. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):700–710.
101. Проценко ГО, Дубас ВВ. Оцінка ефективності та безпеки хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів при системному червоному вовчаку. *Укр Ревматол Журн*. 2022;88(2):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.16975.
102. Kovalenko VM, Protsenko HO, Dubas VV. Analysis of risk factors and assessment of the course of avascular necrosis of femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. *World Med Biol*. 2023;83(1):91-5. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-91-95.
103. Дубас ВВ. Аналіз факторів ризику зниження якості життя у пацієнтів зі системним червоним вовчаком. *Львівський Мед Часопис*. 2022;28(3-4):87-96. doi: 10.25040/aml2022.3-4.087.
104. Дубас ВВ, Підгайна ОА. Дослідження потенційних лабораторних маркерів системного червоного вовчака та їх зв'язку з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів. *Укр Ревматол Журн*. 2023;92(2):21-7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17937.



105. Iaremenko O, Protsenko G, Dubas V, Koliadenko D. Clinical and laboratory pattern of patients with systemic lupus erythematosus seropositive for rheumatoid factor. *Rheumatol*. 2024;62(4):226-34. doi: 10.5114/reum/192613.
106. Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthritis as the initial symptom. *Acta Medica Okayama*. 2003;57(4):187-90. doi: 10.18926/amo/32807.
107. Nieto R, Quintana R, Zavala E, Serrano Morales RM, Roberts K, Harvey GB, et al. LP-141 Delay to diagnosis of systemic lupus erythematosus and its impact on cumulative damage and mortality: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus Sci Med*. 2023;10. doi: 10.1136/lupus-2023-KCR.231.
108. Al Sawah S, Daly RP, Foster SA, Naegeli AN, Benjamin K, Doll H, et al. SAT0423 Understanding Delay in Diagnosis, Access to Care and Satisfaction with Care in Lupus: Findings from a Cross-Sectional Online Survey in the United States. *Ann Rheuma Dis*. 2015;74:812.
109. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. 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;76(12):2009-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663.
110. Zimmerman-Górska I. Produkt elektroniczny – sprawdź warunki użytkowania. *Lek PZWL*; 2014. p. 459 p.
111. Lim T, Angkodjojo S, Cheung M, et al Global trend of the survival of patients with systemic lupus erythematosus between the 1950s to 2020 *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:172.
112. Wang ZR, Ren LM, Li R, Guan X, Han QM, Liu ML, et al. Analysis of 20-year survival rate and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019;99(3):178-82. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.03.005.
113. Zen M, Salmaso L, Barbiellini AC, Fedeli U, Bellio S, Iaccarino L, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last

- decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med.* 2023;112:45-51. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.004.
114. Huang SP, Guisinger A, Averell C, Bell CF, Rubin B. Clinical and Economic Burden of Systemic Lupus Erythematosus in the Years Preceding End-Stage Kidney Disease Diagnosis: A Retrospective Observational Study. *Rheumatol Ther.* 2023;10(3):551-62. doi: 10.1007/s40744-023-00532-6.
115. Karasevska T, Yasynovska D, Ivashkivskyi O, Kirimov V, Dzhus M. A clinical case of critical ischemia of the lower limb due to antiphospholipid syndrome in a patient with newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Medical Science of Ukraine (MSU).* 2024; 20(1), 30-38. doi: 10.32345/2664-4738.1.2024.04.
116. Shrateh, Oadi N. MDa; Jobran, Afnan W.M. MDa; Amoori, Azeeza MDb,c. Rare diagnosis of coexistent antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in a male patient with successful management: a case report. *Annals of Medicine & Surgery.* 2023; 85(5), 1983-1986, doi: 10.1097/MS9.0000000000000556
117. Noemin Kapsala, Dionysis Nikolopoulos, Sofia Flouda, Aikaterini Chavatza, Dimitrios Tseronis, Michail Aggelakos, et al. First Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus in Hospitalized Patients: Clinical Phenotypes and Pitfalls for the Non-Specialist, *The American Journal of Medicine*, Volume 135, Issue 2, 2022, Pages 244-253. e3, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.015>.
118. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Надашкевич ОН, Свінціцький АС, Синенький ОВ. Удосконалення критеріїв діагнозу системного червоного вовчака. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2020; Т.20; Вип.2; С.4-13. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.4
119. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Lin CJF, Maricic M, O'Malley CD, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2016;(27):3239-49. doi: 10.1007/s00198-016-3646-z.

120. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.
121. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(9):540-57. doi: 10.1038/s41574-022-00683-6.
122. Beci A, Shabani Z, Shkodër S. Ocular Side-Effects of Corticosteroids Long Time Used- Report Case. *J Int Environmental Appl Sci*. 2020;15(3):177-80.
123. Black RJ, Hill CL, Lester S, Dixon WG. The Association between Systemic Glucocorticoid Use and the Risk of Cataract and Glaucoma in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166468. doi: 10.1371/journal.pone.0166468.
124. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):700-10.
125. Chinnadurai S, Chilukuri B, Mahendran B, Mantharam V, Selvakumar B, Sankaralingam R. Clinical profile of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus - Experience from a tertiary care centre in South India. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(8):4363-7. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_1234\_19.
126. Shaharir SS, Chua SH, Mohd R, Mustafar R, Noh MM, Shahril NS, et al. Risk factors for symptomatic Avascular Necrosis (AVN) in a multi-ethnic Systemic Lupus Erythematosus (SLE) cohort. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248845. doi: 10.1371/journal.pone.0248845.
127. Fernández-Codina A, Pope JE. Osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Revista Colombiana de Reumatol*. 2021;28(1):3-11. doi: 10.1016/j.rcreu.2021.02.005.
128. Ntshalintshali SD, du Toit R, Moosajee F, Vlok SS. AB0675 Avascular necrosis in a cohort of sle patients in an african context. *Ann Rheum Dis*. (2023):n.p.

129. Cheng C, Huang C, Chen Z, Zhan F, Duan X, Wang Y, et al. Risk factors for avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus: a multi-center cohort study of Chinese SLE Treatment and Research Group (CSTAR) Registry XXII. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):78. doi: 10.1186/s13075-023-03061-3.
130. Zeng X, Zhan K, Zhang L, Zeng D, Yu W, Zhang X et al. The impact of high total cholesterol and high low-density lipoprotein on avascular necrosis of the femoral head in low-energy femoral neck fractures. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):30. doi: 10.1186/s13018-017-0532-0.
131. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop*. 2015;6(8):590-601. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.590.
132. Yang Z, Liu H, Li D, Xie X, Qin T, Ma J, et al. The efficacy of statins in preventing glucocorticoid-related osteonecrosis in animal models: A meta-analysis. *Bone Joint Res*. 2016;5(9):393-402. doi: 10.1302/2046-3758.59.2000500.
133. Mielants H, Veys EM, DeBussere A, van der Jeught J. Avascular necrosis and its relation to lipid and purine metabolism. *J Rheumatol*. 1975;2(4):430-6.
134. Lequesne M, Bensasson M, Kahn MF, de Sèze S. Gout, hyperuricemia and femur head osteonecrosis (FHON). *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1975;42(3):177-83.
135. Valigura, M. Effect of elevated levels of uric acid on thrombocyte hemostasis in patients with hypertonic disease of stage II. *J Ed, Health Sport*. 2018;8(10):285-93. doi: 10.5281/zenodo.1478858.
136. Narayanan A, Khanchandani P, Borkar RM, Ambati CR, Roy A, Han X, et al. Avascular Necrosis of Femoral Head: A Metabolomic, Biophysical, Biochemical, Electron Microscopic and Histopathological Characterization. *Sci Rep*. 2017;7(1):10721. doi: 10.1038/s41598-017-10817-w.
137. Sheikh M, Movassaghi S, Khaledi M, Moghaddassi M. Hyperuricemia in systemic lupus erythematosus: is it associated with the neuropsychiatric

- manifestations of the disease? *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016;56(6):471-77. doi: 10.1016/j.rbre.2015.07.011.
138. Liu BY, Yang L, Wang BJ, Wang ZH, Cheng LL, Xie H, et al. Prevention for glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head: a long-term clinical follow-up trail. 2017;97(41):3213-18. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.41.004.
139. Freire de Carvalho J, Correia de Araujo RP, Skare TL. Osteonecrosis in Primary Antiphospholipid Syndrome is Associated with Previous Glucocorticoid Use and Thrombocytopenia. *Rheumatol Ther.* 2021;8(3):1255-61. doi: 10.1007/s 40744-021-00333-9.
140. Шевчук СВ. Антифосфоліпідний синдром у хворих на СЧВ та його зв'язок із серцево-судинною патологією. *Укр Ревматол Журн.* 2007;30(4):77-80.
141. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(3):162-4. doi: 10.1191/096120301666080831.
142. Croyle L, Hoi A, Morand EF. Characteristics of azathioprine use and cessation in a longitudinal lupus cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000105. doi: 10.1136/lupus-2015-000105.
143. Croyle L, Hoi A, Morand EF. Characteristics of azathioprine use and cessation in a longitudinal lupus cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000105. doi: 10.1136/lupus-2015-000105.
144. Cuffari C. A Physician's Guide to Azathioprine Metabolite Testing. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2006;2(1):58-63.
145. Wilson L, Tuson S, Yang L, Loomes D. Real-World Use of Azathioprine Metabolites Changes Clinical Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021;4(3):101-09. doi: 10.1093/jcag/gwaa005.
146. *No authors.* TPMT testing before azathioprine therapy? *Drug Ther Bull.* 2009;47(1):9-12. doi: 10.1136/dtb.2008.12.0033.

147. Torkamani A. In: Roth KS, editor. Azathioprine Metabolism and Thiopurine Methyltransferase (TPMT) Deficiency [Internet]. Medscape; 2020. Available from: [emedicine.medscape.com/article/1829596-overview](https://emedicine.medscape.com/article/1829596-overview).
148. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Med (Baltimore)*. 2010;89(4):227-35. doi: 10.1097/MD.0b013e3181e93d00.
149. Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Med (Baltimore)*. 2020;99(38):e22328. doi: 10.1097/MD.00000000000022328.
150. Zhang X, Huang H, Gao D, Zhao J, Ji L, Fan Y, et al. Comparison of the Effectiveness and Safety of Mycophenolate Mofetil and Cyclophosphamide in Lupus Nephritis: Evidence from a Real-World Study. *Rheumatol Ther*. 2023;10(5):1199-213. doi: 10.1007/s40744-023-00572-y.
151. Ma X, Tang R, Luo M, Zeng Z, Shi Y, Tang B, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3185-93. doi: 10.1007/s10067-021-05794-5.
152. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, Broekroelofs J, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1021-8. doi: 10.2215/CJN.11801018.
153. Sans-Pola C, Danés I, Bosch JÀ, Marrero-Álvarez P, Cortés J, Agustí A. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1159794. doi: 10.3389/fmed.2023.1159794.

154. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.
155. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study. *J Rheumatol.* 2016;43(3):552-8. doi: 10.3899/jrheum.150779.
156. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, Rinzis M, Sidiropoulos P, Tsivgoulis G, et al. EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. *Rheumatol (Oxford).* 2015;54(7):1270-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu482.
157. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2013;22(14):1489-503. doi: 10.1177/0961203313509295.
158. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, Ceccarelli F, Conti F, De Vita S, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):449-56.
159. Narváez J, Ríos-Rodríguez V, de la Fuente D, Estrada P, López-Vives L, Gómez-Vaquero C, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Sem Arthritis Rheum.* 2011;41(3):364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004.
160. Morad CS, Mansour HE, Ibrahim SE, Ahmad KA, Arafa SG. Subclinical neuropsychiatric dysfunctions in female patients with systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2018;45:49-56. doi: 10.4103/err.err\_46\_17.
161. Dzhus M. Risk Factors for the Development of Low Quality of Life in Adults with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Galician Med J.* 2018;25(2). doi: 10.21802/gmj.2018.2.12.

162. Kasumagić-Halilovic E, Cavaljuga S, Ovcina-Kurtovic N, Zecevic L. Serum Levels of Interleukin-2 in Patients with Alopecia Areata: Relationship with Clinical Type and Duration of the Disease. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(4):286-90. doi: 10.1159/000486462.
163. Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M. et al. (2022) Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(7): 3636. doi.org/10.3390/ijms23073636.
164. Wang L., Wang C., Jia X. et al. (2020) Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*, 75: e1450. doi.org/10.6061/clinics/2020/e1450.
165. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold. Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
166. Edelbauer M, Kshirsagar S, Riedl M, Billing H, Tönshoff B, Haffner D, et al. Soluble VEGF receptor 1 promotes endothelial injury in children and adolescents with lupus nephritis. *Pediatric Nephrol.* 2012;27(5):793-800. doi: 10.1007/s00467-011-2062-z.
167. Tripathy R, Panda AK, Das BK. Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE. *Lupus.* 2015;24(1):82-9. doi: 10.1177/0961203314552290.
168. Ghio AJ, Ford ES, Kennedy TP, Hoidal JR. The association between serum ferritin and uric acid in humans. *Free Radical Research.* 2005;39(3):337-42. doi: 10.1080/10715760400026088.
169. Fatima T, McKinney C, Major TJ, Stamp LK, Dalbeth N, Iverson C, et al. The relationship between ferritin and urate levels and risk of gout. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):179. doi: 10.1186/s13075-018-1668-y.
170. Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Hatf MR, Abbasi B, Rafatpanah H, Afshari JT, et al. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in



- systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2011;20(14):1494-500. doi: 10.1177/0961203311418706.
171. Luo KL, Yang YH, Lin YT, Hu YC, Yu HH, Wang LC, et al. Differential parameters between activity flare and acute infection in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2020;10(1):19913. doi: 10.1038/s41598-020-76789-6.
172. Neuhofer W, Pittrow D. Endothelin in human autoimmune diseases with renal involvement. *Rheumatol (Oxford)*. 2006;45(3):39-41. doi: 10.1093/rheumatology/kei277.
173. D'Amelio P, Cristofaro MA, D'Amico L, Veneziano L, Roato I, Sassi F, et al. Iloprost modulates the immune response in systemic sclerosis. *BMC Immunol*. 2010;11:62. doi: 10.1186/1471-2172-11-62.
174. Gamal NM, Khedr TM, Ismail NM, Ramadan H, Badawy ER. Is it useful to measure serum ferritin level in systemic lupus erythematosus patients? *Egypt Rheumatol*. 2020;42(1):17-21. doi: 10.1016/j.ejr.2019.04.007.
175. Ghazali WSW, Iberahim R, Ashari NSM. Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Biomarker for Disease Activity in Lupus Nephritis. *Malays J Med Sci*. 2017;24(5):62-72. doi: 10.21315/mjms2017.24.5.7.
176. Garate DG, Yucra DD, Balcazar R, Hamaui A, Dubinsky D. Rheumatoid factor in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2019;6:e000073. doi: 10.1136/lupus-2019-lsm.73.
177. Witte T, Hartung K, Sachse C, Matthias T, Fricke M, Kalden JR, et al. Rheumatoid factors in systemic lupus erythematosus: association with clinical and laboratory parameters. *Rheumatol Int*. 2000;19(3):107-11. doi: 10.1007/s002960050112.
178. Fedrigo A, dos Santos TAFG, Nisihara R, Skare T. The lupus patient with positive rheumatoid factor. *Lupus* 2018;27(8):1368-73. doi: 10.1177/0961203318759607.

179. Tarkowski A, Westberg G. Rheumatoid Factor Isotypes and Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(5):309-12. doi: 10.3109/03009748709102501.
180. Skare TL, Silva MB, Holler AP, Chavez PA. Protective role of rheumatoid factor in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5):895.
181. Watanabe S, Gono T, Nishina K, Sugitani N, Watanabe E, Yabe H, et al. Rheumatoid factor is correlated with disease activity and inflammatory markers in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *BMC Immunol*. 2017;18(1):53. doi: 10.1186/s12865-017-0234-8.
182. Carbonell-Bobadilla N, Soto-Fajardo C, Amezcua-Guerra LM, Batres-Marroquín AB, Vargas T, Hernández-Diazcouder A, et al. Patients with seronegative rheumatoid arthritis have a different phenotype than seropositive patients: A clinical and ultrasound study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;(9):978351. doi: 10.3389/fmed.2022.978351.
183. Xiao CY, Pan YF, Gu JR, Wu YQ, Huang JL, Yu BY. Correlation between rheumatoid factor and activity or severity of rheumatoid arthritis. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*. 2008;12:9193-6.
184. Maslinska M, Manczak M, Kwiatkowska B. Usefulness of rheumatoid factor as an immunological and prognostic marker in PSS patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1301-07. doi: 10.1007/s10067-019-04438-z.

## ДОДАТКИ

Додаток А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Проценко ГО, Дубас ВВ. Аналіз відтермінування встановлення діагнозу при системному червоному вовчаку. Укр Ревматол Журн. 2022;87(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16747. *(Особистий внесок – здобувачем проведено аналіз медичної документації, створено базу даних, проведено статистичний аналіз, узагальнення результатів та підготовлено статтю до друку).*
2. Проценко ГО, Дубас ВВ. Оцінка ефективності та безпеки хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів при системному червоному вовчаку. Укр Ревматол Журн. 2022;88(2):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.16975. *(Особистий внесок – здобувачем проведено аналіз медичної документації, створено базу даних, проведено статистичний аналіз, узагальнення результатів та підготовлено статтю до друку).*
3. Дубас ВВ. Аналіз факторів ризику зниження якості життя у пацієнтів зі системним червоним вовчаком. Львівський Мед Часопис. 2022;28(3-4):87-96. doi: 10.25040/aml2022.3-4.087 *(Особистий внесок – здобувачем проведено аналіз медичної документації, створено базу даних, проведено статистичний аналіз, узагальнення результатів та підготовлено статтю до друку).*
4. Kovalenko VM, Protsenko HO, Dubas VV. Analysis of risk factors and assessment of the course of avascular necrosis of femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. World Med Biol. 2023;83(1):91-5. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-91-95. *(Особистий внесок – здобувачем*

проведено аналіз медичної документації, створено базу даних, проведено статистичний аналіз, узагальнення результатів та підготовлено статтю до друку).

5. Дубас ВВ, Підгайна ОА. Дослідження потенційних лабораторних маркерів системного червоного вовчака та їх зв'язку з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів. Укр Ревматол Журн. 2023;92(2):21-7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17937. (*Особистий внесок* – здобувачем проведено відбір хворих та здорових осіб до участі в дослідженні, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, дослідження їх зв'язку з літературними даними та підготовлено статтю до друку).
  6. Iaremenko O, Protsenko G, Dubas V, Koliadenko D. Clinical and laboratory pattern of patients with systemic lupus erythematosus seropositive for rheumatoid factor. Rheumatol. 2024;62(4):226-34. doi: 10.5114/reum/192613. (*Особистий внесок* – здобувачем проведено аналіз медичної документації, створено базу даних, проведено аналіз отриманих результатів, дослідження їх зв'язку з літературними даними та підготовлено статтю до друку).
- Наукові праці, які які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*
7. Дубас ВВ. Аналіз застосування базисних протиревматичних препаратів при системному червоному вовчаку. В: Матеріал наук.-практ. конф. “Всеукраїнський ревматологічний форум-2022 з міжнародною участю”; 26-28 Жов 2022; Київ. Київ; 2022, с. 5.
  8. Дубас ВВ, Підгайна ОА. Вивчення ролі інтерлейкіну-2, васкулярного ендотеліального фактора росту та ендотеліну-1 в діагностиці системного червоного вовчака. В: Матеріал наук.-практ. конф. “Всеукраїнський ревматологічний форум-2023 з міжнародною участю”; 25-27 Жов 2023; Київ. Київ; 2023, с. 38.
  9. Dubas V, Biliavska I, Protsenko G. Analysis of discontinuation reasons and drug survival rates of disease modifying antirheumatic drugs in patients with

systemic lupus erythematosus. In: Material Annals of rheumatic diseases. June 2024, EULAR J. 2024;83(1):1861. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.5858; місто Мілан, Італія.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

10. Проценко ГО, Дубас ВВ, Узун СВ, Цокало ЯВ, Збаращенко-Гасан МІ. Шкірні прояви при системному червоному вовчаку (випадок з клінічної практики). Укр Ревматол Журн. 2023;91(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17654. (*Особистий внесок* – здобувачем описано клініко-анамнестичні дані пацієнта).
11. Проценко ГО, Дубас ВВ. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. Укр Ревматол Журн. 2020;82(4):25-34. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749. (*Особистий внесок* – здобувачем проведено аналіз літературних даних, узагальнено сучасні знання з даної теми та підготовлено статтю до друку).

### **Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження**

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Науково-практична конференція: “Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування” (м. Київ 17-19 березня 2021 року).
2. Ревматологічна школа “Інноваційні технології в ревматології” (онлайн, 7 липня 2021 року).
3. науково-практична конференція: “Всеукраїнський ревматологічний форум 2022 з міжнародною участю” (м. Київ, 26-28 жовтня 2022 року).
4. Ревматологічна школа: “Ревматичні хвороби: класифікація, стандарти діагностики та лікування” (онлайн, 13 грудня 2022 року).
5. Науково-практична конференція: “Популяційні стратегії і персоніфікована медицина в ревматології” (м. Київ, 23-24 березня 2022 року).
6. Майстер-клас: Українська ревматологічна школа “Міждисциплінарні проблеми в ревматології” (онлайн, 25 травня 2023 року).
7. Науково-практична конференція: “Всеукраїнський ревматологічний форум 2023 з міжнародною участю” (м. Київ, 25-27 жовтня 2023 року);
8. Науково-практична конференція: «Доказова та персоніфікована медицина в ревматології» (м. Київ, 21-21 березня 2022 року).
9. Майстер-клас Української кардіологічної школи “Серцево-судинні та ревматичні захворювання” (онлайн, 18-19 квітня 2024 року);
10. Європейський конгрес ревматологів 2024 (м. Відень, Австрія, 12-15.06.2024).

**Визначення активності системного червоного вовчака за шкалою SELENA-SLEDAI** (обвести бал, який відповідає прояву, що має місце на момент огляду або протягом 10 попередніх днів)

Бал	Прояв	Визначення
8	Епілептичний напад	Той, що нещодавно виник. При виключенні метаболічних, інфекційних та медикаментозних причин
8	Психоз	Порушення здатності виконувати звичайні дії в нормальному режимі внаслідок виражених змін сприйняття дійсності, включаючи галюцинації, незв'язність, значне зниження асоціативних здібностей, виснаження розумової діяльності, виражене алогічне мислення, дивна, дезорганізована або кататонічна поведінка. Виключити подібні стани, викликані уремією або лікарськими засобами
8	Органічні мозкові симптоми	Порушення розумової діяльності з порушенням орієнтації, пам'яті або інших інтелектуальних здібностей з гострим початком і нестійкими клінічними проявами, включаючи затьмареність свідомості зі зниженою здатністю до концентрації і неспроможністю зберігати увагу до оточуючого, плюс мінімум 2 з наступних ознак: порушення сприйняття, незв'язна мова, безсоння або сонливість в денний час, зниження або підвищення психомоторної активності. Виключити метаболічні, інфекційні та медикаментозні впливи
8	Зорові порушення	Зміни сітківки, включаючи цитоїдні тільця,

		крововиливи в сітківку, серозний ексудат або геморагії в судинній оболонці, неврит зорового нерва. Виключити випадки подібних змін при гіпертензії, інфекції та медикаментозних впливах
8	Розлади з боку черепно-мозкових нервів	Чутлива або рухова невропатія черепно-мозкових нервів, що вперше виникла
8	Головний біль	Виразений персистуючий головний біль (може бути по типу мігрені), що не відповідає на наркотичні анальгетики
8	Порушення мозкового кровообігу	Уперше виникле. При виключенні атеросклеротичного та гіпертензивного генезу
8	Васкуліт	Виразки, гангрена, болісні вузлики на пальцях, навколонігтьові інфаркти і геморагії або дані біопсії чи ангіограми, що підтверджують васкуліт
4	Артрит	Більше 2 болючих суглоби за наявності запалення (болісність при пальпації, набряк або випіт)
4	Міозит	Проксимальний м'язовий біль/слабкість, асоційований з підвищеним рівнем креатинфосфокінази/альдолази, або дані електроміографії чи біопсії, що підтверджують міозит
4	Циліндрурія	Зернисті або еритроцитарні циліндри
4	Гематурія	Більше 5 еритроцитів в полі зору. При виключенні сечокам'яної хвороби, інфекційних та інших причин
4	Протеїнурія	Білок в сечі в кількості >0,5 г/добу
4	Піурія	Більше 5 лейкоцитів в полі зору. При виключенні інфекційних причин
2	Висип	Нові або персистивні висипання на шкірі запального характеру
2	Алопеція	Вперше виникле чи персистуюче підвищене вогнищеве або дифузне випадіння волосся
2	Виразки слизової оболонки	Вперше виниклі чи персистуючі виразки слизової оболонки рота або носа
2	Плеврит	Біль в грудній клітці з шумом тертя плеври або випотом чи потовщення плеври



2	Перикардит	Перикардіальний біль з не менше ніж однією з наступних ознак: шум тертя перикарда, випіт, електрокардіографічне підтвердження перикардиту
2	Низький рівень комплементу	Зниження СН50, С3 або С4 нижче межі норми відповідної лабораторії
2	Підвищення рівня антитіл до ДНК	>25% зв'язування за методом Farr або перевищення нормальних значень відповідної лабораторії
1	Лихоманка	>38°C. При виключенні інфекційних причин
1	Тромбоцитопенія	<100×10 <sup>9</sup> /л. При виключенні медикаментозних причин
1	Лейкопенія	<3,0×10 <sup>9</sup> /л. При виключенні медикаментозних причин
	Загальний бал (сума балів відмічених проявів)	

### Опитувальник для оцінки якості життя SF-36

1. На Вашу думку, Ваше здоров'я взагалі є:

- Прекрасне.
- Дуже добре.
- Добре.
- Задовільне.
- Погане.

2. Як Ви в цілому оцінюєте Ваше здоров'я в даний час в порівнянні з тим, що було тиждень тому?

- Набагато краще, ніж тиждень тому.
- Трохи краще, ніж тиждень тому.
- Приблизно так само, як і тиждень тому.
- Трохи гірше, ніж тиждень тому.
- Набагато гірше, ніж тиждень тому.

Наступні питання стосуються Вашої діяльності впродовж звичайного дня.

3. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам виконувати надмірні зусилля, такі як біг, піднімання важких предметів, участь у спортивних змаганнях? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

4. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам виконувати помірну фізичну діяльність, таку як пересування стола, миття підлоги (або підмітання), праця в городі або гра в бадмінтон? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

5. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам піднімати або носити сумки з продуктами? Якщо перешкоджає, то наскільки? '

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім

6. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам підніматися на декілька поверхів сходами? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

7. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам підніматися на один поверх сходами? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

8. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам нахилитись, стати навколішки, зігнутися? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

9. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам пройти більше одного кілометра? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

10. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам пройти декілька сотень метрів?

Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.

- Ні, не перешкоджає зовсім.

11. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам пройти сто метрів? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

12. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам самостійно митись та вдягатись? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

За останній тиждень наскільки часто у Вас виникали будь-які з наведених труднощів з виконанням своєї роботи або іншої щоденної діяльності?

13. Менше часу працювали чи займались іншою діяльністю через Ваш фізичний стан.

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

14. Зробили менше, ніж хотіли через Ваш фізичний стан.

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

15. Були обмежені у деяких видах роботи чи іншої діяльності через Ваш фізичний стан.

- Увесь час
- Більшість часу.

- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

16. Мали труднощі у виконанні роботи чи іншої діяльності через Ваш фізичний стан (наприклад, витратили на неї більше зусиль).

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

17. Менше часу працювали чи займались іншою діяльністю внаслідок емоційних проблем (пригніченість, неспокій).

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

18. Зробили менше, ніж хотіли внаслідок емоційних проблем (пригніченість, неспокій).

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

19. Виконували роботу чи займались іншою діяльністю менш старанно, ніж звичайно внаслідок емоційних проблем (пригніченість, неспокій).

- Увесь час
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.

- Ніколи.

20. За останній тиждень наскільки Ваші проблеми із здоров'ям чи емоційним станом заважали Вашому звичайному спілкуванню з сім'єю, друзями, сусідами, колективом?

- Ніскільки не заважали.
- Дещо заважали.
- Помірно заважали.
- Значно заважали.
- Надзвичайно заважали.

21. Чи зазнали Ви фізичного болю за останній тиждень і в якій мірі?

- Ніякого.
- Дуже слабкого.
- Слабкого.
- Помірного.
- Сильного.
- Дуже сильного.

22. Наскільки за останній тиждень біль перешкоджав Вашій нормальній роботі (включаючи роботу за межами дому і домашню роботу)?

- Ніскільки не перешкоджав.
- Зовсім мало перешкоджав.
- Помірно перешкоджав.
- Значно перешкоджав.
- Надзвичайно перешкоджав.

Це питання стосується того, як Ви себе почували протягом останнього тижня. Будь ласка, дайте відповідь, яка найкраще описує Ваше самопочуття.

23. Скільки часу протягом останнього тижня Ви почувалися сповненим життя?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.

- Небагато часу.
- Ніколи.

24. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були дуже знервовані?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

25. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були настільки пригнічені, що ні з чого не раділи?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

26. Скільки часу протягом останнього тижня Ви почувалися спокійно та врівноважено?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

27. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були сповнені енергії?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

28. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були засмучені та пригнічені?

- Увесь час.

- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

29. Скільки часу протягом останнього тижня Ви почувалися виснаженим (виснаженою)?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

30. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були щасливі?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

31. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були втомлені?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

32. Як часто за останній тиждень фізичний стан здоров'я або емоційні проблеми порушували Вашу соціальну активність (відвідування друзів, родичів тощо)?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.



- Ніколи.

33. Наскільки ВІРНЕ або НЕВІРНЕ є твердження щодо Вас: «Мені здається, що я можу захворіти легше ніж інші»?

- Цілком вірне.
- Загалом вірне.
- Не знаю.
- Загалом невірне.
- Цілком невірне.

34. Наскільки ВІРНЕ або НЕВІРНЕ є твердження щодо Вас: «Моє здоров'я таке ж, як і в інших, кого я знаю»?

- Цілком вірне.
- Загалом вірне.
- Не знаю.
- Загалом невірне.
- Цілком невірне.

35. Наскільки ВІРНЕ або НЕВІРНЕ є твердження щодо Вас: «Я передчуваю погіршення здоров'я»?

- Цілком вірне.
- Загалом вірне.
- Не знаю.
- Загалом невірне.
- Цілком невірне.

36. Наскільки ВІРНЕ або НЕВІРНЕ є твердження щодо Вас: «Моє здоров'я прекрасне»?

- Цілком вірне.
- Загалом вірне.
- Не знаю.
- Загалом невірне.
- Цілком невірне.