

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОЛЯДЕНКО ДАРІЯ ІГОРІВНА**

УДК: 616.5-002.52-06-085-071:577.11(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 ТА  
СПЕЦИФІЧНИХ АУТОАНТИТІЛ ДЛЯ ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ І  
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА**

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

\_\_\_\_\_ Д.І. Коляденко

**Науковий керівник** – Яременко Олег Борисович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Коляденко Д.І.* Значення маркерів запалення, інтерлейкіну-10 та специфічних аутоантитіл для оцінки активності і прогнозування перебігу системного червоного вовчака. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню оцінки активності, діагностики органних уражень та прогнозування відповіді на лікування системного червоного вовчака (СЧВ) на основі комплексного вивчення традиційних і додаткових маркерів запалення, інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та спектру специфічних аутоантитіл, їх взаємозв'язку з клініко-лабораторними особливостями захворювання. Дослідження складалось з ретроспективної та проспективної частин. У ретроспективній описовій частині (197 хворих) оцінювали клінічне значення традиційних лабораторних параметрів – маркерів запалення (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ)) та характерних для СЧВ аутоантитіл. Проспективне дослідження включало такі етапи: первинне звернення (138 хворих) і візит спостереження (101 пацієнт) через 2-12 місяців, на якому оцінювали зміну активності СЧВ і досягнення мети лікування. Крім того, у 79 хворих на СЧВ та 17 практично здорових осіб відповідного віку та статі (для отримання нормативних значень) під час первинного звернення визначали сироваткові рівні додаткових лабораторних показників запального синдрому – високочутливого СРБ (вчСРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-10, антитіл (АТ) до СРБ (АТ-СРБ), а також прокальцитоніну та пресепсину.

Серед загальної когорти хворих на СЧВ було значно більше жінок (88%). Вік хворих на час обстеження становив 37 (26-49) років, на момент дебюту СЧВ – 28 (20-40) років. Низька активність СЧВ (індекс SLEDAI-2K  $\leq 4$  балів) спостерігалась у 21% хворих, помірна активність (SLEDAI-2K 5-10 балів) – у 33%, висока активність (SLEDAI-2K  $> 10$  балів) – у 46% хворих. Медіанне значення індексу SLEDAI-2K становило 10 (6-16) балів, індексу ушкодження SLICC/ACR DI – 1 (0-2) бал. Спектр

клінічної картини в обстеженій когорті відповідав загальновідомим проявам захворювання. На момент включення в дослідження 60% хворих отримували пероральні глюкокортикоїди (ГК), 55% – амінохінолінові препарати, 10% – інші імуносупресивні препарати. Середня добова доза ГК по пероральному преднізолону на час обстеження складала 10 (10-15) мг. За клініко-лабораторними характеристиками групи хворих з ретроспективного та проспективного дослідження були переважно співставними.

Застосовували такі методи дослідження: клінічні (демографічні та клінічні дані, індекси активності SLEDAI-2K та ушкодження SLICC/ACR DI, анкета для виявлення нейропсихіатричних проявів (НП) СЧВ), лабораторні (загальноклінічні показники, ШОЕ (метод Вестергрена), СРБ (латексний турбідиметричний метод, Roche Diagnostics, Швейцарія), антинуклеарні антитіла (метод непрямой імунофлюоресценції), АТ до двоспіральної ДНК (дсДНК), Sm, Ro/SSA, La/SSB, рибонуклеопротеїну (RNP), хроматину, антифосфоліпідні АТ (АФЛ-АТ) (ELISA, EUROIMMUN, Німеччина), додаткові показники (ELISA) – вчСРБ (DRG International Inc., США), ІЛ-6, ІЛ-10 (DemeditecDiagnosticsGmbH, Німеччина), АТ-СРБ (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай), прокальцитонін (Monobind Inc., США), пресепсин (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай)), статистичні.

У чоловіків з СЧВ вдвічі рідше порівняно з жінками виявлялись АТ-Ro/SSA (23% і 59% відповідно,  $p=0,03$ ), тоді як за величинами індексу SLEDAI-2K (10 (6-16) проти 11 (6-17) балів,  $p=0,82$ ), ШОЕ (23 (11-40) проти 22 (11-43) мм/год,  $p=0,74$ ) і СРБ (10 (0-28) проти 6 (0-24) мг/л,  $p=0,56$ ) статевих відмінностей не було. АТ-дсДНК вдвічі частіше виявлялись у хворих з дебютом СЧВ у віці  $\leq 18$  років (69%) та 19-44 роки (70%) порівняно з пізнім дебютом (31%) ( $p=0,02$  і  $p<0,01$ , відповідно). Значення індексів SLEDAI-2K та SLICC/ACR DI у різних вікових категорій дебюту СЧВ статистично не відрізнялись. Хворі віком  $\geq 50$  років порівняно з молодшими пацієнтами мали вищі рівні СРБ (12 (2-41) проти 2 (0-12) мг/л,  $p=0,02$ ), проте активність СЧВ була порівняно нижчою (SLEDAI-2K 8 (4-14) проти 11 (6-16) балів,  $p=0,03$ ), у них частіше виявлялись АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB ( $p<0,01$ ).

Близько половини хворих на СЧВ мали підвищені рівні ШОЕ (52%) та СРБ (52%), які помірно корелювали між собою ( $r=0,31$ ,  $p<0,01$ ). Рівень СРБ залежав від віку хворих ( $r=0,21$ ,  $p<0,01$ ), підвищувався при ураженні серозних (18 (0-96) проти 5 (0-13) мг/л,  $p<0,01$ ) та слизових оболонки (12 (0-48) проти 6 (0-19) мг/л,  $p=0,03$ ), синдромі Шегрена (19 (6-96) проти 6 (0-24) мг/л,  $p=0,02$ ), анемії (6 (5-18) проти 5 (1-11) мг/л,  $p=0,02$ ), помірному та високому ступені пошкоджень (12 (0-24) проти 5 (0-17) мг/л,  $p=0,04$ ), але не залежав від активності СЧВ ( $r=-0,12$ ,  $p>0,05$ ). Натомість рівень ШОЕ корелював з активністю СЧВ ( $r=0,17$ ,  $p<0,01$ ), його вищі значення спостерігались при ураженні нирок (27 (12-50) проти 21 (10-35) мм/год,  $p=0,01$ ), системи мононуклеарних фагоцитів (25 (12-47) проти 20 (11-35) мм/год,  $p=0,02$ ), серця (24 (11-48) проти 21 (11-32) мм/год,  $p=0,02$ ), артриті (24 (12-43) проти 20 (10-35) мм/год,  $p=0,03$ ), пульмоніті (35 (17-64) проти 21 (11-36) мм/год,  $p<0,01$ ), лихоманці (35 (18-69) проти 20 (10-34) мм/год,  $p<0,01$ ), виявленні АТ-Ro/SSA (27 (13-37) проти 17 (10-28) мм/год,  $p=0,03$ ). Особливістю групи хворих з невідповідністю рівнів ШОЕ та СРБ у вигляді високої ШОЕ/низького СРБ була майже втричі вища частота ураження центральної нервової системи (ЦНС), ніж у пацієнтів з низькою ШОЕ/високим СРБ (31% проти 11%,  $p=0,04$ ).

Аналіз імунологічних субтипів СЧВ виявив, що половина пацієнтів (50%) із позитивними АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB мали низьку активність СЧВ ( $p=0,01$ ), більшість хворих (61%) з АФЛ-АТ мали помірний/високий ступінь незворотніх пошкоджень органів ( $p<0,01$ ), значна частина пацієнтів з АТ-Sm (83%) мали гіпокомплементацію ( $p=0,03$ ). Виявлено дещо вищі рівні ШОЕ у хворих з АТ-Sm і АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB, а також незначно вищий рівень СРБ у пацієнтів з АТ-дсДНК, однак відмінності не досягли статистичної значущості. Титр АТ-дсДНК позитивно корелював з величиною індексу SLEDAI-2K ( $r=0,13$ ,  $p=0,04$ ), негативно – з віком пацієнтів ( $r=-0,17$ ,  $p<0,01$ ), тривалістю захворювання ( $r=-0,12$ ,  $p=0,04$ ), рівнями гемоглобіну ( $r=-0,38$ ,  $p<0,01$ ), компонентів комплементу С3 ( $r=-0,40$ ,  $p<0,01$ ) і С4 ( $r=-0,43$ ,  $p<0,01$ ). Зв'язку між титром АТ-дсДНК та рівнями ШОЕ ( $r=0,01$ ,  $p>0,05$ ) і СРБ ( $r=0,04$ ,  $p>0,05$ ) не було.

Окремо були проаналізовані клініко-лабораторні особливості СЧВ у хворих із суглобовим синдромом, ураженням нирок і нервової системи з огляду на поширеність і прогностичну значущість цих проявів. Суглобовий синдром у вигляді артриту і/або артралгій спостерігався у 84% хворих. Еритема-«метелик» (34% проти 20%,  $p=0,04$ ), серозити (40% проти 25%,  $p=0,04$ ), ураження серця (63% проти 42%,  $p=0,01$ ), лімфаденопатія (51% проти 36%,  $p=0,04$ ), синдром Рейно (28% проти 15%,  $p=0,04$ ), схуднення (14% проти 4%,  $p=0,04$ ) та позитивні АТ-дсДНК (65% проти 46%,  $p=0,03$ ) достовірно частіше спостерігались у хворих із суглобовим синдромом. Водночас нефрит з нефротичним синдромом (10% проти 3%,  $p=0,04$ ) та антифосфоліпідний синдром (26% проти 6%,  $p<0,01$ ) частіше мали місце у хворих без ураження опорно-рухового апарату. Суглобовий синдром у хворих на СЧВ асоціювався з вищим індексом активності захворювання (11 (6-16) проти 8 (4-14) балів,  $p=0,01$ ) без відмінностей у рівнях ШОЕ (22 (11-41) проти 22 (13-42) мм/год,  $p=0,97$ ) та СРБ (6 (0-24) проти 6 (0-48) мг/л,  $p=0,24$ ).

Люпус-нефрит спостерігався у 46% хворих на СЧВ. У хворих з ураженням нирок спостерігались вищі значення індексу SLEDAI-2K (14 (8-19) проти 8 (4-14) балів,  $p<0,01$ ) та ШОЕ (28 (13-48) проти 21 (10-35) мм/год,  $p=0,01$ ) без суттєвих відмінностей у рівнях СРБ (6 (0-18) проти 8 (0-24) мг/л,  $p=0,15$ ). При проведенні багатофакторного аналізу ( $AUC=0,86$ ) виявлено, що пульмоніт (ВШ 5,3 (95% ДІ 1,9-15,1),  $p<0,01$ ), тромбоз артерій/вен (ВШ 6,8 (95% ДІ 1,9-24,7),  $p<0,01$ ), позитивні АТ-дсДНК (ВШ 6,2 (95% ДІ 1,9-20,5),  $p<0,01$ ), вищий індекс SLEDAI-2K (ВШ 1,2 (95% ДІ 1,1-1,2),  $p<0,01$ ), молодший вік на момент дебюту СЧВ (ВШ 0,9 (95% ДІ 0,9-0,9),  $p<0,01$ ) підвищують ризик ураження нирок, тоді як синдром Рейно (ВШ 0,2 (95% ДІ 0,1-0,5),  $p<0,01$ ) пов'язаний зі зниженням ризику люпус-нефриту. Нефротичний синдром спостерігався у 15% хворих з люпус-нефритом. Ці пацієнти мали вищий індекс SLICC/ACR DI (2 (1-4) проти 1 (0-2) балів,  $p<0,01$ ). У багатофакторному логістичному аналізі ( $AUC=0,80$ ) чоловіча стать (ВШ 5,2 (95% ДІ 1,8-15,3),  $p<0,01$ ) і вищий індекс SLICC/ACR DI (ВШ 2,1 (95% ДІ 1,5-3,1),  $p<0,01$ ) асоціювались з підвищеним ризиком нефротичного синдрому, тоді як лімфаденопатія (ВШ 0,3 (95% ДІ 0,1-0,8),  $p=0,02$ ) була пов'язана зі зниженим ризиком розвитку нефротичного

синдрому. Частота виявлення (72% проти 59%,  $p=0,04$ ) та титр (23 (6-53) проти 13 (4-29) МО/мл,  $p<0,01$ ) АТ-дсДНК були вищими у хворих на люпус-нефрит порівняно з пацієнтами без ураження нирок. Більше того, титри АТ-дсДНК корелювали з ознаками активного нефриту: протеїнурією ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ), гематурією ( $r=0,53$ ,  $p<0,01$ ), піурією ( $r=0,51$ ,  $p<0,01$ ). При застосуванні ROC-аналізу ( $AUC=0,80$ ) було визначено оптимальне порогове значення АТ-дсДНК  $>12,5$  МО/мл для виявлення активних ниркових проявів із чутливістю 81%, специфічністю 69%.

Ураження нервової системи, діагностоване за традиційним клініко-інструментальним алгоритмом, спостерігалось у 27% хворих (переважали прояви з боку ЦНС – 19%). У структурі уражень ЦНС домінували цереброваскулярні порушення (73%), головний біль (22%) та судомні розлади (17%), периферичної нервової системи – полінейропатія (85%), нейропатія черепно-мозкових нервів (15%). Хворі з ураженням нервової системи мали вищі показники індексів SLEDAI-2K (14 (9-20) проти 8 (5-14) балів,  $p<0,01$ ) та SLICC/ACR DI (1 (1-2) проти 1 (0-2) балів,  $p<0,01$ ) порівняно з пацієнтами без неврологічних проявів. Більшість пацієнтів мали високу активність СЧВ (65%), майже половина (49%) – середній ступінь незворотних ушкоджень органів ( $SLICC/ACR DI \geq 2$  балів). У хворих на СЧВ із ураженням нервової системи частіше спостерігались шкірні прояви (76% проти 65%,  $p=0,03$ ), ураження судин (63% проти 50%,  $p=0,03$ ), антифосфоліпідний синдром (17% проти 7%,  $p=0,02$ ), гематологічні порушення (86% проти 64%,  $p<0,01$ ), частіше виявлялись ІgM-АТ до кардіоліпіну (46% проти 15%,  $p=0,01$ ) та АТ до  $\beta 2$ -глікопротеїну (21% проти 3%,  $p=0,04$ ), проте частота серозитів (29% проти 41%,  $p=0,02$ ) та рівень СРБ (1 (0-11 мг/л проти 9 (0-24) мг/л,  $p<0,01$ ) були порівняно низькими. За результатами анкетування позитивний результат опитувальника, що свідчить про наявність НП проявів СЧВ, отримано у 40% пацієнтів. Більше половини з них (64%) не мали раніше діагностованого ураження нервової системи (зокрема, психіатричні прояви згідно анкети були наявні у 20% хворих, а раніше діагностовані лише у 3% осіб).

У хворих на СЧВ спостерігались підвищені порівняно з контролем рівні вчСРБ (7,2 (4,7-16,8) проти 1,6 (1,5-6,2) мг/л,  $p=0,02$ ), АТ-СРБ (6,9 (4,8-11,2) проти 4,3 (4,0-5,1) нг/мл,  $p=0,02$ ), ІЛ-6 (5,4 (2,4-14,4) проти 1,2 (0,0-1,2) пг/мл,  $p<0,01$ ) та пресепсину

(137 (95-197) проти 66 (62-77) пг/мл,  $p < 0,01$ ), але не ІЛ-10 (9,3 (3,0-28,8) проти 11,7 (0,0-26,6) пг/мл,  $p = 0,55$ ) і прокальцитоніну (0,21 (0,15-0,29) проти 0,22 (0,19-0,25) нг/мл,  $p = 0,82$ ). У жодного учасника дослідження показники прокальцитоніну та пресепсину не перевищували цифр, які вказують на наявність бактеріальної інфекції. Чоловіки з СЧВ мали вищий рівень пресепсину порівняно з жінками (180 (140-156) проти 130 (90-170) пг/мл,  $p = 0,02$ ). Найвищі значення вчСРБ реєструвались у хворих на СЧВ віком  $\geq 50$  років (15,2 (7,2-28,5) мг/л,  $p = 0,03$ ). Рівень вчСРБ помірно корелював з СРБ ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,01$ ) і асоціювався з майже аналогічними клінічними проявами: ураженням серозних оболонок, легень, синдромом Шегрена, анемією, тромбоцитопенією, АТ до хроматину, АТ-RNP ( $p < 0,05$ ). Виявлено помірний позитивний зв'язок між рівнями вчСРБ і ІЛ-6 ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ), їх одночасне підвищення спостерігалось при серозитах ( $p < 0,01$ ), тромбоцитопенії ( $p < 0,05$ ), виявленні АТ до хроматину ( $p < 0,05$ ), обидва показники корелювали зі SLICC/ACR DI ( $r = 0,24$  та  $r = 0,29$ , відповідно,  $p < 0,05$ ). У хворих із НП СЧВ кореляція між вчСРБ та ІЛ-6 втрачалась: ІЛ-6 був підвищеним (14,8 (2,8-26,7) проти 4,2 (2,3-7,2) пг/мл,  $p < 0,05$ ), а вчСРБ низьким (5,2 (1,5-11,4) проти 7,2 (5,2-26,0) мг/л,  $p < 0,05$ ). Методом ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення ІЛ-6  $> 14,5$  пг/мл (чутливість 59,1%, специфічність 94,5%) для діагностики НП СЧВ. АТ-СРБ негативно корелювали з рівнями вчСРБ ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ) та ІЛ-6 ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ), але не мали чітких клінічних асоціацій. Значення ІЛ-10 у хворих з синдромом Шегрена були в 4,6 разів вищими порівняно з хворими без сухого синдрому (28,8 (14,6-35,0) проти 6,3 (3,0-24,3) пг/мл,  $p < 0,05$ ), проте порівняно низькими у хворих із ураженням нирок (3,2 (3,0-26,6) проти 14,6 (3,2-28,8) пг/мл,  $p < 0,05$ ) та нервової системи (3,2 (3,0-24,3) проти 14,6 (3,2-30,9) пг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ). Рівні ІЛ-10 і АТ-СРБ не залежали від профілю та титру вовчакових аутоантитіл. Вищі значення пресепсину асоціювались з лихоманкою (215 (170-260) проти 130 (93-166) пг/мл,  $p < 0,01$ ), анемією (170 (126-280) проти 130 (92-280) пг/мл,  $p < 0,05$ ), тромбоцитопенією (198 (170-280) проти 130 (92-161) пг/мл,  $p < 0,05$ ), нефритом (145 (110-197) проти 102 (82-146) пг/мл,  $p < 0,05$ ), АТ до хроматину (204 (126-415) проти 130 (103-153) пг/мл,  $p < 0,05$ ). У хворих з люпус-нефритом рівень пресепсину позитивно корелював з активністю СЧВ ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,04$ ), вираженістю

протеїнурії ( $r=0,63$ ,  $p<0,01$ ), титром АТ-дсДНК ( $r=0,55$ ,  $p<0,01$ ), негативно – зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $r=-0,44$ ,  $p=0,02$ ). Методом ROC-аналізу ( $AUC=0,71$ ) визначено оптимальне порогове значення пресепсину  $>106$  пг/мл для діагностики ураження нирок при СЧВ із чутливістю 82%, специфічністю 54%. Рівень прокальцитоніну не мав асоціацій з проявами СЧВ, не корелював з рівнем пресепсину ( $r=-0,23$ ,  $p>0,05$ ).

Рівні ІЛ-6 та ШОЕ позитивно корелювали з активністю СЧВ ( $r=0,28$  та  $r=0,25$ , відповідно,  $p<0,05$ ). При побудові ROC-кривих ці показники продемонстрували кращу здатність диференціювати хворих з високою активністю захворювання (SLEDAI-2K  $>10$  балів), ніж такі лабораторні складові індексу активності SLEDAI-2K, як С3, С4, АТ-дсДНК ( $AUC=0,72$ ,  $0,77$ ,  $0,69$ ,  $0,39$ ,  $0,46$ , відповідно). Оптимальне порогове значення ІЛ-6 становило  $5,4$  пг/мл із чутливістю 74% та специфічністю 68% (ВШ  $10,1$  (95% ДІ  $2,8-35,8$ ),  $p<0,01$ ), ШОЕ –  $40$  мм/год із чутливістю 41% та специфічністю 93% (ВШ  $11,4$  (95% ДІ  $2,3-57,3$ ),  $p<0,01$ ). Рівні вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-10, пресепсину та прокальцитоніну не корелювали з активністю СЧВ.

У хворих, які ще не отримували лікування, рівні ШОЕ, СРБ та АТ-СРБ були вищими, ніж у пацієнтів, що вже отримували терапію ГК та/або імуносупресивними препаратами ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p=0,03$ , відповідно), тоді як значення вчСРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, прокальцитоніну не залежали від стадій та ефективності лікування ( $p=0,54$ ,  $p=0,42$ ,  $p=0,38$ ,  $p=0,64$ , відповідно). Рівень пресепсину на тлі лікування достовірно знижувався за умови досягнення ремісії або низької активності хвороби ( $p=0,04$ ). У хворих, що отримували ГК, частіше виявлялись АТ-RNP (46% проти 6%,  $p<0,01$ ), АТ до хроматину (89% проти 39%,  $p=0,04$ ) порівняно з хворими до лікування. За результатами однофакторного логістичного аналізу приймання високих доз ГК ( $>30$  мг/д) асоціювалось з молодшим віком хворих ( $p<0,01$ ), меншою тривалістю захворювання ( $p<0,01$ ), вищою активністю СЧВ ( $p<0,01$ ), ураженням нирок ( $p<0,01$ ), серця ( $p<0,01$ ), легень ( $p<0,01$ ), системи мононуклеарних фагоцитів ( $p<0,01$ ), слизових ( $p=0,02$ ) і серозних оболонок ( $p<0,01$ ), конституційними симптомами ( $p<0,01$ ), анемією ( $p<0,01$ ), вищими значеннями ШОЕ ( $p<0,01$ ), СРБ ( $p=0,01$ ), виявленням АТ до хроматину ( $p<0,01$ ) та АТ-дсДНК ( $p=0,03$ ) і вищим титром АТ-дсДНК ( $p<0,01$ ).



Водночас приймання гідроксихлорохіну ( $p < 0,01$ ) та синдром Шегрена ( $p = 0,04$ ) знижували ризик застосування високих доз ГК. При проведенні багатофакторного аналізу ( $AUC = 0,93$ ) виявлено, що вищі значення індексу SLEDAI-2K (ВШ 1,24 (95% ДІ 1,06-1,46),  $p < 0,01$ ), вищі рівні ШОЕ (ВШ 1,09 (95% ДІ 1,03-1,17),  $p < 0,01$ ) та позитивні АТ до хроматину (ВШ 10,7 (95% ДІ 1,28-89,7),  $p = 0,03$ ) підвищують ризик застосування високих доз ГК у хворих на СЧВ. Методом ROC-аналізу визначено оптимальні порогові значення ШОЕ  $\geq 42$  мм/год (чутливість 48%, специфічність 94%) СРБ  $\geq 27,6$  мг/л (чутливість 38%, специфічність 95%) та індексу SLEDAI-2K  $\geq 14$  балів (чутливість 61%, специфічність 83%) для прогнозування застосування високих доз ГК. Серед додаткових лабораторних показників статистичну значущість мав лише рівень вчСРБ, при підвищенні рівня якого зростав ризик застосування високих доз ГК (ВШ 1,05 (95% ДІ 1,01-1,09),  $p = 0,02$ ). Залежності початкової дози ГК від значень ІЛ-6, ІЛ-10, АТ-СРБ та прокальцитоніну не спостерігалось. Хоча рівень пресепсину був порівняно вищим у пацієнтів, які потребували лікування високими дозами ГК, цю відмінність не було підтверджено результатами логістичного регресійного аналізу.

Серед пацієнтів, які з'явилися на візит спостереження, майже половина (45%) досягла клінічно значущого покращання – зниження індексу SLEDAI-2K на  $\geq 4$  бали і/або досягнення низької активності СЧВ (індекс SLEDAI-2K  $\leq 4$  бали). За початковим спектром клінічних проявів, величинами індексів активності і пошкодження СЧВ, обсягом медикаментозної терапії хворі з позитивною та недостатньою відповіддю на лікування не відрізнялись. У багатофакторному логістичному аналізі ( $AUC = 0,85$ ) позитивність за АТ-La/SSB (ВШ 9,65 (95% ДІ 1,23-75,50),  $p = 0,03$ ) асоціювалась з імовірністю досягнення мети лікування, тоді як зі збільшенням вихідного рівня ШОЕ зростав ризик недостатньої відповіді на лікування (ВШ 0,91 (95% ДІ 0,84-0,99),  $p = 0,03$ ). Методом ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення ШОЕ  $\geq 20$  мм/год для прогнозування ризику недосягнення мети лікування (чутливість 73%, специфічність 62%). При аналізі прогностичної значущості додаткових лабораторних показників в рамках однофакторної моделі виявлено, що вищі початкові рівні ІЛ-10 (ВШ 1,04 (95% ДІ 1,01-1,07),  $p = 0,024$ ), АТ-СРБ (ВШ 1,12 (95% ДІ 1,02-1,23),  $p = 0,021$ ) та пресепсину (ВШ 1,01 (95% ДІ 1,01-1,02),  $p = 0,02$ ) є предикторами досягнення мети

лікування. Методом ROC-аналізу визначено оптимальні порогові значення АТ-СРБ  $\geq 8$  нг/мл (чутливість 68%, специфічність 77%), ІЛ-10  $\geq 30$  пг/мл (чутливість 54%, специфічність 89%) та пресепсину  $\geq 138$  пг/мл (чутливість 70%, специфічність 70%) для прогнозування імовірності досягнення мети лікування. Хоча вихідні рівні СРБ та вчСРБ були вищими у пацієнтів з позитивною клінічною відповіддю на лікування, логістичний регресійний аналіз не підтвердив цю відмінність.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено дані про демографічні особливості рівнів традиційних маркерів запалення та спектру аутоантитіл в українського контингенту хворих на СЧВ.

Доведено, що попри загалом наявність кореляції рівнів СРБ та ШОЕ у хворих на СЧВ, ці показники демонструють відмінні клінічні асоціації. Вперше проаналізовано особливості хворих на СЧВ з невідповідністю рівнів СРБ та ШОЕ.

Вперше комплексно вивчено клінічно-прогностичне значення додаткових маркерів запального синдрому (вчСРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, АТ-СРБ, прокальцитонін, пресепсин), їх взаємозв'язок з традиційними маркерами запалення, спектром аутоантитіл, клінічними проявами, інтегральними індексами, перебігом СЧВ.

Вперше комплексно вивчено патерн прозапальних і протизапальних маркерів, спектр аутоантитіл у хворих на СЧВ із суглобовим синдромом, ураженням нирок і нервової системи. Вперше визначено порогові значення АТ-дсДНК та пресепсину для діагностики люпус-нефриту, ІЛ-6 – для діагностики НП СЧВ. Встановлено, що діагностика уражень центральної та периферичної нервової системи традиційними методами виявляє менше половини випадків НП СЧВ.

Проведено порівняльну характеристику клініко-лабораторних асоціацій СРБ та вчСРБ у хворих на СЧВ, продемонстровано їх комплементарність.

Встановлено можливість диференціювання високої активності СЧВ за значеннями ІЛ-6 на додаток до ШОЕ.

Вперше проаналізовано можливість предикції застосування високих доз ГК за початковими рівнями маркерів запалення і спектром аутоантитіл.

Вперше продемонстровано, що відповідь на лікування не залежить від вихідних клінічних проявів, індексів активності і пошкодження СЧВ. Визначено, що

незалежними детермінантами досягнення клінічно значущого покращання протягом року є рівень ШОЕ та позитивність за АТ-La/SSB.

**Практичне значення роботи.** Виявлені статеві та вікові відмінності значень маркерів запалення та спектру аутоантитіл можуть бути корисними під час моніторингу хворих на СЧВ.

Виявлені відмінні клінічно-прогностичні характеристики СРБ і ШОЕ у хворих на СЧВ підтверджують доцільність контролю обох цих показників. З огляду на тотожність клінічних асоціацій СРБ та вчСРБ для рутинного моніторингу пацієнтів з СЧВ достатньо застосовувати традиційну методику визначення СРБ.

Під час діагностики важливих клінічних синдромів СЧВ слід враховувати їх лабораторні асоціації: суглобовий синдром – з АТ-дсДНК (але не ШОЕ, СРБ); люпус-нефрит – з АТ-дсДНК, ШОЕ (але не СРБ), пресепсином; НП СЧВ – з IgM-АТ до кардіоліпіну, АТ до  $\beta$ 2-глікопротеїну, ІЛ-6 при зворотній асоціації з ІЛ-10, частій невідповідності між рівнями ШОЕ та СРБ (висока ШОЕ/низький СРБ). Доведено доцільність анкетного скринінгу для виявлення НП СЧВ. Розроблено способи діагностики люпус-нефриту за значеннями АТ-дсДНК і пресепсину.

Доведено вищу інформативність рівнів ШОЕ та ІЛ-6 порівняно з АТ-дсДНК, С3, С4 для діагностики високої активності СЧВ.

Обґрунтовано значущість сироваткового рівня пресепсину для підтвердження аутоімунного (а не інфекційного) походження серозитів при СЧВ та як додаткового лабораторного критерію на користь СЧВ у хворих з лихоманкою неясного генезу.

Доведено, що найчутливішими лабораторними предикторами застосування високих доз ГК є вищі рівні ШОЕ ( $\geq 42$  мм/год) та наявність АТ до хроматину.

Продемонстровано, що позитивна відповідь на лікування хворих із СЧВ згідно існуючих протоколів протягом першого року може бути спрогнозована за низьким початковим рівнем ШОЕ ( $< 20$  мм/год) та АТ-La/SSB-позитивністю.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, маркери запалення, С-реактивний білок, прозапальні цитокіни, інтерлейкіни, інтерлейкін-10, біомаркери, пресепсин, аутоантитіла, активність захворювання, фактори ризику, люпус-нефрит, суглобовий синдром, нейропсихіатричні прояви, глюкокортикоїди.

## ABSTRACT

*Koliadenko D.I.* The value of inflammatory markers, interleukin-10 and specific autoantibodies for assessing the activity and predicting the course of systemic lupus erythematosus. – Qualification scientific paper as a Manuscript Copyright.

Dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD) degree in the field of knowledge 22 “Healthcare”, specialty 222 “Medicine”. – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to improving the assessment of activity, diagnosis of organ involvement and prediction of response to treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) based on a comprehensive study of traditional and additional markers of inflammation, interleukin-10 (IL-10) and a spectrum of specific autoantibodies, their relationship with clinical and laboratory features of the disease. The study consisted of retrospective and prospective parts. In the retrospective descriptive part (197 patients), the clinical significance of traditional laboratory parameters – inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)) and autoantibodies characteristic of SLE – was evaluated. The prospective study included the following stages: initial visit (138 patients) and follow-up visit (101 patients) in 2-12 months, where changes in SLE activity and achievement of the treatment goal were assessed. In addition, in 79 SLE patients and 17 healthy individuals of appropriate age and sex (to obtain normative values), serum levels of additional laboratory parameters of inflammatory syndrome were determined during the initial visit – high-sensitivity CRP (hsCRP), interleukin-6 (IL-6), IL-10, antibodies to CRP (anti-CRP), and also procalcitonin and presepsin.

Among the total cohort of patients with SLE, there were significantly more women (88%). The age of the patients at the time of evaluation was 37 (26-49) years, at the time of SLE onset – 28 (20-40) years. Low SLE activity (SLEDAI-2K index  $\leq 4$  points) was observed in 21% of patients, moderate activity (SLEDAI-2K 5-10 points) – in 33%, high activity (SLEDAI-2K  $> 10$  points) – in 46% of patients. The median value of the SLEDAI-2K index was 10 (6-16) points, and the SLICC/ACR DI damage index was 1 (0-2) point.

The spectrum of the clinical presentation in the study cohort corresponded to the well-known manifestations of the disease. At the time of inclusion in the study, 60% of patients were treated with oral glucocorticoids (GC), 55% with aminoquinolines, and 10% with other immunosuppressive drugs. The average daily dose of oral prednisolone at the time of the examination was 10 (10-15) mg. According to clinical and laboratory characteristics, the groups of patients from the retrospective and prospective studies were mostly comparable.

The following methods were used: clinical (demographic and clinical data, SLEDAI-2K disease activity index and SLICC/ACR DI damage index, questionnaire for detection of neuropsychiatric manifestations (NP) of SLE, laboratory (general clinical parameters, ESR (Westergren method), CRP (latex turbidimetric method, Roche Diagnostics, Switzerland), antinuclear antibodies (indirect immunofluorescence method), antibodies to double-stranded DNA (anti-dsDNA), Sm, Ro/SSA, La/SSB, ribonucleoprotein (RNP), chromatin, antiphospholipid antibodies (APLA) (ELISA, EUROIMMUN, Germany), additional parameters (ELISA) – hsCRP (DRG International Inc., USA), IL-6, IL-10 (DemeditecDiagnosticsGmbH, Germany), anti-CRP (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China), procalcitonin (Monobind Inc., USA), presepsin (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China), statistical.

In men with SLE, anti-Ro/SSA were detected two times less frequently compared with women (23% and 59%, respectively,  $p=0.03$ ), while the values of the SLEDAI-2K index (10 (6-16) vs. 11 (6-16),  $p=0.82$ ), ESR (23 (11-40) vs. 22 (11-43) mm/h,  $p=0.74$ ) and CRP (10 (0-28) vs. 6 (0-24) mg/L,  $p=0.56$ ) did not show any sex differences. Anti-dsDNA were detected twofold more frequently in patients with SLE onset at the age of  $\leq 18$  years (69%) and 19-44 years (70%) compared with late onset (31%) ( $p=0.02$  and  $p<0.01$ , respectively). The values of the SLEDAI-2K and SLICC/ACR DI indices in different age categories of SLE onset did not differ statistically. Patients aged  $\geq 50$  years had higher CRP levels (12 (2-41) vs. 2 (0-12) mg/L,  $p=0.02$ ) compared with younger patients, but SLE activity was relatively lower (SLEDAI-2K 8 (4-14) vs. 11 (6-16) points,  $p=0.03$ ), they were more likely to have anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB ( $p<0.01$ ).

About half of the patients with SLE had elevated ESR (52%) and CRP (52%) levels, which moderately correlated with each other ( $r=0.31$ ,  $p<0.01$ ). CRP level depended on the age of patients ( $r=0.21$ ,  $p<0.01$ ), increased in serous (18 (0-96) vs. 5 (0-13) mg/l,  $p<0.01$ ) and mucous (12 (0-48) vs. 6 (0-19) mg/l,  $p=0.03$ ) membranes involvement, Sjögren's syndrome (19 (6-96) vs. 6 (0-24) mg/L,  $p=0.02$ ), anemia (6 (5-18) vs. 5 (1-11) mg/L,  $p=0.02$ ), moderate and high degree of organ damage (12 (0-24) vs. 5 (0-17) mg/L,  $p=0.04$ ), but did not depend on SLE activity ( $r=-0.12$ ,  $p>0.05$ ). Instead, the ESR level correlated with SLE activity ( $r=0.17$ ,  $p<0.01$ ), its higher values were observed in the involvement of the kidneys (27 (12-50) vs. 21 (10-35) mm/h,  $p=0.01$ ), mononuclear phagocyte system (25 (12-47) vs. 20 (11-35) mm/h,  $p=0.02$ ), heart (24 (11-48) vs. 21 (11-32) mm/h,  $p=0.02$ ), arthritis (24 (12-43) vs. 20 (10-35) mm/h,  $p=0.03$ ), pulmonitis (35 (17-64) vs. 21 (11-36) mm/h,  $p<0.01$ ), fever (35 (18-69) vs. 20 (10-34) mm/h,  $p<0.01$ ), detection of anti-Ro/SSA (27 (13-37) vs. 17 (10-28) mm/h,  $p=0.03$ ). The specific feature of the group of patients with ESR and CRP levels discrepancy in the form of high ESR/low CRP was almost three times higher frequency of central nervous system (CNS) involvement than in patients with low ESR/high CRP (31% vs. 11%,  $p=0.04$ ).

The analysis of immunological subtypes of SLE revealed that half of the patients (50%) with positive anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB had low SLE activity ( $p=0.01$ ), most patients (61%) with APLA had moderate/high degree of irreversible organ damage ( $p<0.01$ ), a significant proportion of patients with anti-Sm (83%) had hypocomplementemia ( $p=0.03$ ). We found slightly higher ESR levels in patients with anti-Sm and anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB, as well as slightly higher CRP levels in patients with anti-dsDNA, but the differences did not reach statistical significance. The titer of anti-dsDNA positively correlated with the value of the SLEDAI-2K index ( $r=0.13$ ,  $p=0.04$ ), negatively with the age of patients ( $r=-0.17$ ,  $p<0.01$ ), disease duration ( $r=-0.12$ ,  $p=0.04$ ), hemoglobin levels ( $r=-0.38$ ,  $p<0.01$ ), complement components C3 ( $r=-0.40$ ,  $p<0.01$ ) and C4 ( $r=-0.43$ ,  $p<0.01$ ). There was no correlation between the titer of anti-dsDNA and the levels of ESR ( $r=0.01$ ,  $p>0.05$ ) and CRP ( $r=0.04$ ,  $p>0.05$ ).

The clinical and laboratory characteristics of SLE patients with articular syndrome, renal and nervous system involvement were analyzed separately, taking into account the

prevalence and prognostic significance of these manifestations. Articular syndrome presenting as arthritis and/or arthralgia was observed in 84% of patients. Malar rash (34% vs. 20%,  $p=0.04$ ), serositis (40% vs. 25%,  $p=0.04$ ), heart involvement (63% vs. 42%,  $p=0.01$ ), lymphadenopathy (51% vs. 36%,  $p=0.04$ ), Raynaud's syndrome (28% vs.  $p=0.04$ ), weight loss (14% vs. 4%,  $p=0.04$ ), and positive anti-dsDNA (65% vs. 46%,  $p=0.03$ ) were significantly more common in patients with articular syndrome. At the same time, nephritis with nephrotic syndrome (10% vs. 3%,  $p=0.04$ ) and antiphospholipid syndrome (26% vs. 6%,  $p<0.01$ ) were more common in patients without musculoskeletal disorders. The articular syndrome in patients with SLE was associated with higher disease activity index (11 (6-16) vs. 8 (4-14) points,  $p=0.01$ ) without differences in ESR (22 (11-41) vs. 22 (13-42) mm/h,  $p=0.97$ ) and CRP (6 (0-24) vs. 6 (0-48) mg/l,  $p=0.24$ ) levels.

Lupus nephritis was observed in 46% of patients with SLE. Patients with renal involvement had higher values of the SLEDAI-2K index (14 (8-19) vs. 8 (4-14) points,  $p<0.01$ ) and ESR (28 (13-48) vs. 21 (10-35) mm/h,  $p=0.01$ ) without significant differences in CRP levels (6 (0-18) vs. 8 (0-24) mg/L,  $p=0.15$ ). Multivariate analysis (AUC=0.86) revealed that pulmonitis (OR 5.3 (95% CI 1.9-15.1),  $p<0.01$ ), arterial/vein thrombosis (OR 6.8 (95% CI 1.9-24.7),  $p<0.01$ ), positive anti-dsDNA (OR 6.2 (95% CI 1.9-20.5),  $p<0.01$ ), higher SLEDAI-2K index (OR 1, 2 (95% CI 1.1-1.2),  $p<0.01$ ), younger age at the time of SLE onset (OR 0.9 (95% CI 0.9-0.9),  $p<0.01$ ) increase the risk of kidney injury, while Raynaud's syndrome (OR 0.2 (95% CI 0.1-0.5),  $p<0.01$ ) is associated with a reduced risk of lupus nephritis. Nephrotic syndrome was observed in 15% of patients with lupus nephritis. These patients had higher SLICC/ACR DI index (2 (1-4) vs. 1 (0-2) points,  $p<0.01$ ). In multivariate logistic analysis (AUC=0.80), male gender (OR 5.2 (95% CI 1.8-15.3),  $p<0.01$ ) and higher SLICC/ACR DI score (OR 2.1 (95% CI 1.5-3.1),  $p<0.01$ ) were associated with an increased risk of nephrotic syndrome, whereas lymphadenopathy (OR 0.3 (95% CI 0.1-0.8),  $p=0.02$ ) was associated with a decreased risk of nephrotic syndrome. The frequency of detection (72% vs. 59%,  $p=0.04$ ) and titer (23 (6-53) vs. 13 (4-29) IU/mL,  $p<0.01$ ) of anti-dsDNA were higher in patients with lupus nephritis compared to patients without renal damage. Moreover, anti-dsDNA titers correlated with signs of active nephritis: proteinuria ( $r=0.41$ ,  $p<0.01$ ), hematuria

( $r=0.53$ ,  $p<0.01$ ), and pyuria ( $r=0.51$ ,  $p<0.01$ ). Using the ROC analysis ( $AUC=0.80$ ), the optimal threshold value of anti-dsDNA  $>12.5$  IU/mL for detecting active renal manifestations was determined with a sensitivity of 81% and a specificity of 69%.

Nervous system involvement diagnosed by traditional clinical and instrumental algorithm was observed in 27% of patients (CNS manifestations predominated – 19%). The structure of CNS disorders was dominated by cerebrovascular disorders (73%), headache (22%) and convulsive disorders (17%), and peripheral nervous system disorders by polyneuropathy (85%) and cranial nerve neuropathy (15%). Patients with nervous system involvement had higher SLEDAI-2K (14 (9-20) vs. 8 (5-14) points,  $p<0.01$ ) and SLICC/ACR DI (1 (1-2) vs. 1 (0-2) points,  $p<0.01$ ) scores compared to patients without neurological manifestations. The majority of patients had high SLE activity (65%), and almost half (49%) had moderate irreversible organ damage (SLICC/ACR DI  $\geq 2$  points). In patients with SLE with nervous system involvement, skin manifestations (76% vs. 65%,  $p=0.03$ ), vascular lesions (63% vs. 50%,  $p=0.03$ ), antiphospholipid syndrome (17% vs. 7%,  $p=0.02$ ), hematologic disorders (86% vs. 64%,  $p<0.01$ ), IgM to cardiolipin (46% vs. 15%,  $p=0.01$ ) and anti- $\beta 2$ -glycoprotein (21% vs. 3%,  $p=0.04$ ) were detected more often, but the frequency of serositis (29% vs. 41%,  $p=0.02$ ) and CRP level (1 (0-11 mg/L vs. 9 (0-24) mg/L,  $p<0.01$ ) were relatively low. According to the results of the questionnaire, a positive result indicating the presence of NP manifestations of SLE was obtained in 40% of patients. More than half of them (64%) did not have previously diagnosed nervous system disorders (in particular, psychiatric manifestations according to the questionnaire were present in 20% of patients, and previously diagnosed in only 3% of patients).

Patients with SLE had elevated levels of hsCRP (7.2 (4.7-16.8) vs. 1.6 (1.5-6.2) mg/L,  $p=0.02$ ), anti-CRP (6.9 (4.8-11.2) vs. 4.3 (4.0-5.1) ng/mL,  $p=0.02$ ), IL-6 (5.4 (2.4-14.4) vs. 2 (0.0-1.2) pg/ml,  $p<0.01$ ) and presepsin (137 (95-197) vs. 66 (62-77) pg/ml,  $p<0.01$ ), but not IL-10 (9.3 (3.0-28, 8) vs. 11.7 (0.0-26.6) pg/mL,  $p=0.55$ ) and procalcitonin (0.21 (0.15-0.29) vs. 0.22 (0.19-0.25) ng/mL,  $p=0.82$ ). None of the study participants had procalcitonin and presepsin levels that exceeded the numbers indicating the presence of bacterial infection. Men with SLE had higher levels of presepsin compared



to women (180 (140-156) vs. 130 (90-170) pg/ml,  $p=0.02$ ). The highest hsCRP values were recorded in patients with SLE aged  $\geq 50$  years (15.2 (7.2-28.5) mg/L,  $p=0.03$ ). The level of hsCRP moderately correlated with CRP ( $r=0.49$ ,  $p<0.01$ ) and was associated with almost similar clinical manifestations: involvement of serous membranes, lungs, Sjogren's syndrome, anemia, thrombocytopenia, anti-chromatin, anti-RNP ( $p<0.05$ ). A moderate positive correlation between hsCRP and IL-6 levels ( $r=0.51$ ,  $p<0.01$ ) was found, their simultaneous increase was observed in serositis ( $p<0.01$ ), thrombocytopenia ( $p<0.05$ ), detection of anti-chromatin ( $p<0.05$ ), both indicators correlated with SLICC/ACR DI ( $r=0.24$  and  $r=0.29$ , respectively,  $p<0.05$ ). In patients with NP SLE, the correlation between hsCRP and IL-6 was lost: IL-6 was elevated (14.8 (2.8-26.7) vs. 4.2 (2.3-7.2) pg/mL,  $p<0.05$ ), and hsCRP was low (5.2 (1.5-11.4) vs. 7.2 (5.2-26.0) mg/L,  $p<0.05$ ). The optimal threshold value of IL-6  $>14.5$  pg/mL (sensitivity 59%, specificity 95%) for the diagnosis of NP SLE was determined by ROC analysis. Anti-CRP levels were negatively correlated with hsCRP ( $r=-0.24$ ,  $p<0.05$ ) and IL-6 ( $r=-0.29$ ,  $p<0.05$ ), but had no clear clinical associations. The values of IL-10 in patients with Sjögren's syndrome were 4.6 times higher compared to patients without dry syndrome (28.8 (14.6-35.0) vs. 6.3 (3.0-24.3) pg/ml,  $p<0.05$ ), however, relatively low in patients with involvement of the kidneys (3.2 (3.0-26.6) vs. 14.6 (3.2-28.8) pg/ml,  $p<0.05$ ) and nervous system (3.2 (3.0-24.3) vs. 14.6 (3.2-30.9) pg/ml, respectively,  $p<0.05$ ). IL-10 and CRP levels did not correlate with the profile and titer of lupus autoantibodies. Higher presepsin values were associated with fever (215 (170-260) vs. 130 (93-166) pg/mL,  $p<0.01$ ), anemia (170 (126-280) vs. 130 (92-280) pg/mL,  $p<0.05$ ), thrombocytopenia (198 (170-280) vs. 130 (92-161) pg/mL,  $p<0.05$ ), nephritis (145 (110-197) vs. 102 (82-146) pg/mL,  $p<0.05$ ), anti-chromatin (204 (126-415) vs. 130 (103-153) pg/mL,  $p<0.05$ ). In patients with lupus nephritis, presepsin level was positively correlated with SLE activity ( $r=0.37$ ,  $p=0.04$ ), proteinuria ( $r=0.63$ ,  $p<0.01$ ), anti-dsDNA titer ( $r=0.55$ ,  $p<0.01$ ), and negatively with glomerular filtration rate ( $r=-0.44$ ,  $p=0.02$ ). The optimal threshold value of presepsin  $>106$  pg/mL for the diagnosis of renal damage in SLE was determined by ROC analysis (AUC=0.71) with a sensitivity of 82% and a specificity of 54%. The level of procalcitonin

had no association with the manifestations of SLE, and did not correlate with the presepsin level ( $r=-0.23$ ,  $p>0.05$ ).

IL-6 and ESR levels positively correlated with SLE activity ( $r=0.28$  and  $r=0.25$ , respectively,  $p<0.05$ ). In the analysis of ROC curves, these parameters demonstrated a better ability to differentiate patients with high disease activity (SLEDAI-2K  $>10$  points) than such laboratory components of the SLEDAI-2K activity index as C3, C4, and anti-dsDNA (AUC=0.72, 0.77, 0.69, 0.39, 0.46, respectively). The optimal threshold value of IL-6 was 5.4 pg/mL with a sensitivity of 74% and a specificity of 68% (OR 10.1 (95% CI 2.8-35.8),  $p<0.01$ ), ESR was 40 mm/h with a sensitivity of 41% and a specificity of 93% (OR 11.4 (95% CI 2.3-57.3),  $p<0.01$ ). The levels of hsCRP, anti-CRP, IL-10, presepsin and procalcitonin did not correlate with SLE activity.

In treatment-naïve patients, ESR, CRP, and anti-CRP levels were higher than in patients already receiving GC and/or immunosuppressive drugs ( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p=0.03$ , respectively), whereas hsCRP, IL-6, IL-10, and procalcitonin values did not depend on the stage and effectiveness of treatment ( $p=0.54$ ,  $p=0.42$ ,  $p=0.38$ ,  $p=0.64$ , respectively). Presepsin levels significantly decreased during treatment, when remission or low disease activity was achieved ( $p=0.04$ ). In patients treated with GC, anti-RNP (46% vs. 6%,  $p<0.01$ ) and anti-chromatin (89% vs. 39%,  $p=0.04$ ) were more frequently detected compared with treatment-naïve patients. According to the results of univariate logistic analysis, high-dose GC use ( $>30$  mg/d) was associated with a younger age of patients ( $p<0.01$ ), shorter disease duration ( $p<0.01$ ), higher SLE activity ( $p<0.01$ ), involvement of the kidneys ( $p<0.01$ ), heart ( $p<0.01$ ), lungs ( $p<0.01$ ), mononuclear phagocyte system ( $p<0.01$ ), mucous ( $p=0.02$ ) and serous membranes ( $p<0.01$ ), constitutional symptoms ( $p<0.01$ ), anemia ( $p<0.01$ ), higher ESR ( $p<0.01$ ), CRP ( $p=0.01$ ), detection of anti-chromatin ( $p<0.01$ ) and anti-dsDNA ( $p=0.03$ ) and higher titer of anti-dsDNA ( $p<0.01$ ). At the same time, hydroxychloroquine use ( $p<0.01$ ) and Sjögren's syndrome ( $p=0.04$ ) reduced the risk of high-dose GC administration. Multivariate analysis (AUC=0.93) revealed that higher values of SLEDAI-2K index (OR 1.24 (95% CI 1.06-1.46),  $p<0.01$ ), higher ESR levels (OR 1.09 (95% CI 1.03-1.17),  $p<0.01$ ) and positive anti-chromatin (OR 10.7 (95% CI 1.28-89.7),  $p=0.03$ ) increase the risk of high-dose GC use in SLE

patients. The optimal threshold values of ESR  $\geq 42$  mm/h (sensitivity 48%, specificity 94%), CRP  $\geq 27.6$  mg/L (sensitivity 38%, specificity 95%) and SLEDAI-2K index  $\geq 14$  points (sensitivity 61%, specificity 83%) for predicting the use of high-dose GC were determined by ROC analysis. Among the additional laboratory parameters, only hsCRP level was statistically significant, with an increase in its level increasing the risk of using high doses of GC (OR 1.05 (95% CI 1.01-1.09),  $p=0.02$ ). There was no dependence of the initial GC dose on the values of IL-6, IL-10, CRP and procalcitonin. Although presepsin levels were relatively higher in patients requiring high-dose GC treatment, this difference was not confirmed by the results of logistic regression analysis.

Among the patients who attended the follow-up visit, almost half (45%) achieved clinically significant improvement, i.e., a decrease in the SLEDAI-2K index by  $\geq 4$  points and/or low SLE activity (SLEDAI-2K index  $\leq 4$  points). Patients with a positive and insufficient response to treatment did not differ in terms of the initial spectrum of clinical manifestations, the values of indices of SLE activity and damage, or the extent of medication use. In multivariate logistic analysis (AUC=0.85), anti-La/SSB positivity (OR 9.65 (95% CI 1.23-75.50),  $p=0.03$ ) was associated with the likelihood of achieving the treatment target, whereas with an increase in the baseline ESR level, the risk of insufficient response to treatment increased (OR 0.91 (95% CI 0.84-0.99),  $p=0.03$ ). The optimal threshold value of ESR  $\geq 20$  mm/h for predicting the risk of failure to achieve the treatment goal was determined by ROC analysis (sensitivity 73%, specificity 62%). When analyzing the prognostic significance of additional laboratory parameters in a univariate model, higher baseline levels of IL-10 (OR 1.04 (95% CI 1.01-1.07),  $p=0.024$ ), anti-CRP (OR 1.12 (95% CI 1.02-1.23),  $p=0.021$ ) and presepsin (OR 1.01 (95% CI 1.01-1.02),  $p=0.02$ ) were found to be predictive of achieving the treatment goal. The optimal thresholds for CRP  $\geq 8$  ng/ml (sensitivity 68%, specificity 77%), IL-10  $\geq 30$  pg/ml (sensitivity 54%, specificity 89%) and presepsin  $\geq 138$  pg/ml (sensitivity 70%, specificity 70%) for predicting the probability of achieving the treatment goal were determined by ROC analysis. Although baseline CRP and hsCRP levels were higher in patients with a positive clinical response to treatment, logistic regression analysis did not confirm this difference.

**Scientific novelty of the obtained results.** The data on demographic features of the levels of traditional inflammatory markers and the spectrum of autoantibodies in the Ukrainian population of patients with SLE have been supplemented.

It has been proved that despite the correlation of CRP and ESR levels in SLE patients, these parameters demonstrate different clinical associations. For the first time, we have analyzed the features of SLE patients with a discrepancy between CRP and ESR levels.

For the first time, the clinical and prognostic significance of additional markers of inflammatory syndrome (hsCRP, IL-6, IL-10, anti-CRP, procalcitonin, presepsin), their relationship with traditional inflammatory markers, autoantibody spectrum, clinical manifestations, composite indices, and the course of SLE were comprehensively studied.

For the first time, the pattern of proinflammatory and anti-inflammatory markers, the spectrum of autoantibodies in SLE patients with articular syndrome, renal and nervous system involvement was comprehensively studied. For the first time, the threshold values of anti-dsDNA and presepsin for the diagnosis of lupus nephritis, IL-6 for the diagnosis of NP SLE were determined. It was found that the diagnosis of central and peripheral nervous system involvement by traditional methods reveals less than half of NP SLE cases.

A comparative analysis of the clinical and laboratory associations of CRP and hsCRP in patients with SLE was performed, and their complementarity was demonstrated.

The possibility of differentiating high SLE activity by the values of IL-6 in addition to ESR was established.

For the first time, the possibility of predicting the use of high-dose GC by the initial levels of inflammatory markers and the spectrum of autoantibodies was analyzed.

For the first time, it was demonstrated that the response to treatment does not depend on the initial clinical manifestations, indices of SLE activity and damage. It was determined that the independent determinants of clinically significant improvement within a year are ESR level and anti-La/SSB positivity.

**The practical significance of the obtained results.** The identified gender and age differences in the values of inflammatory markers and the spectrum of autoantibodies may be useful in monitoring patients with SLE.

The identified distinctive clinical and prognostic characteristics of CRP and ESR in patients with SLE confirm the rationale for monitoring of both these parameters. Given the identity of the clinical associations of CRP and hsCRP, it is sufficient to use the traditional method of CRP determination for routine monitoring of SLE patients.

When diagnosing important clinical SLE syndromes, their laboratory associations should be taken into account: articular syndrome – with anti-dsDNA (but not ESR, CRP); lupus nephritis – with anti-dsDNA, ESR (but not CRP), presepsin; NP SLE – with IgM to cardiolipin, anti- $\beta$ 2-glycoprotein, IL-6, inverse association with IL-10, frequent discrepancy between ESR and CRP levels (high ESR/low CRP). The necessity of questionnaire screening for the detection of NP SLE was proved. Methods for the diagnosis of lupus nephritis by the values of anti-dsDNA and presepsin were proposed.

The higher informativity of ESR and IL-6 levels compared to anti-dsDNA, C3, C4 for the diagnosis of high SLE activity was proved.

The significance of serum presepsin levels for confirming the autoimmune (rather than infectious) origin of serositis in SLE and as an additional laboratory criterion in favor of SLE in patients with fever of unknown origin was justified.

It has been proven that the most sensitive laboratory predictors of high-dose GC use are higher ESR levels ( $\geq 42$  mm/h) and the presence of anti-chromatin.

It has been demonstrated that a positive response to treatment of patients with SLE using existing protocols within the first year can be predicted by a low initial ESR ( $< 20$  mm/h) and anti-La/SSB positivity.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, inflammatory markers, C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines, interleukins, interleukin-10, biomarkers, presepsin, autoantibodies, disease activity, risk factors, lupus nephritis, articular syndrome, neuropsychiatric manifestations, glucocorticoids.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Iaremenko KM, Matiyashchuk IG. Lupus nephritis: clinical characteristics, serological associations, pattern of pro- and anti-inflammatory markers. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2023;2(78):69-80. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.08.
2. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Clinical and laboratory characteristics of patients with articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Bol', sustavy, pozvonočnik* 2022;12(3):108-113. doi: 10.22141/pjs.12.3.2022.336.
3. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Спектр клінічних проявів, аутоантитіла та рівень маркерів запалення у чоловіків із системним червоним вовчаком. *Медична наука України* 2022;18(4):21-30. doi:10.32345/2664-4738.4.2022.04.
4. Коляденко ДІ, Яременко ОБ, Нагірна МІ. Нейропсихіатричні прояви у хворих на системний червоний вовчак: поширеність, клінічні та лабораторні асоціації. *Український ревматологічний журнал* 2023;1(91):1-7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17688.

### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Matiyashchuk IG. Clinical and immunological characteristics of patients with juvenile-, adult- and late-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):612-613. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1237.
2. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Iaremenko KM. Presepsin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological associations. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5750.
3. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Stepanova NM, Iaremenko KM. Presepsin as a potential biomarker for renal involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(1):i.495. doi: 10.1093/ndt/gfad063c\_3252.

4. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Prevalence and clinical associations of neuropsychiatric symptoms among patients with systemic lupus erythematosus. The XII International Science Conference «Topical tendencies of science and practice», December 07-10, 2021, Edmonton, Canada. 601 p. doi: 10.46299/ISG.2021.II.XII.
5. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Clinical phenotypes of systemic lupus erythematosus with regard to age at disease onset. Traditional medicine and pharmacology. Achievements, innovations, and alternatives: collective monograph Gryshchenko V etc. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch 2021. pp. 56-61, ref. 113-127 on pp. 301-303. doi: 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II.
6. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Імунологічні субтипи системного червоного вовчака та їх клінічні асоціації. Матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя», Харків, 4 листопада 2020 р, 174 с.
7. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ. Клінічні та імунологічні особливості системного червоного вовчака залежно від віку хворих на момент дебюту захворювання. Тези міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020», Дніпро, 3-4 грудня 2020 р., Т.2:579-580 с.
8. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ, Юр'єва ГО, Петелицька ЛБ. Частота та клінічні асоціації підвищення рівня С-реактивного білка у хворих на системний червоний вовчак. Укр. ревматол. журн. 2021;3(85):91.
9. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ, Юр'єва ГО. Спектр дебютних клініко-лабораторних проявів системного червоного вовчака у осіб різних вікових категорій. Тези IV Наукового симпозиуму з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченого пам'яті В.В. Поворознюка (21-22 жовтня 2021 року, м. Київ). Біль, суглоби, хребет 2021;11(3):77-78.
10. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Яременко КМ. Взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, інтерлейкіну-10, специфічних аутоантитіл та змістом медикаментозної терапії і подальшим перебігом системного червоного вовчака.

Тези XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції «Science and development of methods for solving modern problems», 18-21 липня 2023 р., Мельбурн, Австралія. С.123-130. doi: 10.46299/ISG.2023.1.28.

11. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Яременко КМ. Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у хворих на системний червоний вовчак залежно від їх демографічних характеристик. Тези XXVI Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific trends and ways of solving modern problems», 04-07 липня 2023 р., Ла-Рошель, Франція. С.147-150. doi: 10.46299/ISG.2023.1.26.

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

1. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Stepanova NM, Matiyashchuk IG. Prediction of atherosclerosis development and modification of its risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Hypertension* 2023;41(3):p e139-e140. doi: 10.1097/01.hjh.0000940208.99079.45.
2. Матіяшук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ, Коляденко ДІ. Порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на системний червоний вовчак: асоціація з ураженням нирок, маркерами запалення та аутоантитілами. *Нирки* 2020;9(1):14-19. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196912.
3. Матіяшук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ, Коляденко ДІ. Асоціація порушення вазорегулювальної функції ендотелію з маркерами запалення та аутоантитілами у хворих на системний червоний вовчак. *Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»*, Івано-Франківськ, 23 квітня 2020 р., 35 с.



## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....</b>	<b>28</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>30</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>38</b>
1.1. Епідеміологія системного червоного вовчака. Клініко-лабораторна гетерогенність захворювання.....	38
1.2. Проблема оцінки активності та прогнозування перебігу системного червоного вовчака. Пошук потенційних біомаркерів.....	46
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>52</b>
2.1. Дизайн дослідження.....	52
2.2. Демографічна та клініко-лабораторна характеристика обстежених хворих.....	53
2.3. Ретроспективне дослідження.....	57
2.4. Проспективне дослідження.....	59
2.5. Статистичні методи обробки результатів.....	63
<b>РОЗДІЛ 3. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ТРАДИЦІЙНИМИ ЛАБОРАТОРНИМИ МАРКЕРАМИ ЗАПАЛЕННЯ, СПЕКТРОМ АУТОАНТИТІЛ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.....</b>	<b>64</b>
3.1. Демографічні особливості клінічних проявів, рівнів маркерів запалення та спектру аутоантитіл у хворих на системний червоний вовчак.....	64
3.2. Взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, спектром аутоантитіл та клінічними характеристиками хворих на системний червоний вовчак.....	72
3.3. Клініко-лабораторна характеристика хворих на системний червоний вовчак із суглобовим синдромом.....	84

3.4. Клініко-лабораторна характеристика хворих із люпус-нефритом.....	89
3.5. Ураження нервової системи, поширеність нейропсихіатричних симптомів у хворих на системний червоний вовчак та їх асоціація з маркерами запалення та спектром аутоантитіл.....	99
<b>РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10, АНТИТІЛ ДО СРБ ТА ПРЕСЕПСИНУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.....</b>	<b>113</b>
4.1. Відмінності сироваткових рівнів запальних, протизапальних маркерів і пресепсину у хворих на системний червоний вовчак залежно від їх демографічних характеристик..	113
4.2. Взаємозв'язок між рівнями запальних, протизапальних маркерів і пресепсину та спектром клінічних проявів і активністю системного червоного вовчака.....	117
4.3. Взаємозв'язок між рівнями запальних, протизапальних маркерів і пресепсину та спектром специфічних аутоантитіл у хворих на системний червоний вовчак.....	135
<b>РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 ТА СПЕЦИФІЧНИХ АУТОАНТИТІЛ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.....</b>	<b>139</b>
5.1. Взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, інтерлейкіну-10, специфічних аутоантитіл та об'ємом медикаментозної терапії у хворих на системний червоний вовчак.....	139
5.2. Значення традиційних маркерів запалення та специфічних аутоантитіл у прогнозуванні відповіді на лікування системного червоного вовчака.....	148

5.3. Значення додаткових запальних, протизапальних маркерів і пресепсину у прогнозуванні відповіді на лікування системного червоного вовчака.....	152
<b>РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>156</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>174</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>176</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>178</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>206</b>
Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації...	206
Додаток Б. Визначення активності системного червоного вовчака за шкалою SLEDAI-2K .....	209
Додаток В. Проста анкета для виявлення нейропсихіатричних проявів у хворих на системний червоний вовчак.....	211

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АНА – антинуклеарні антитіла

АТ – антитіла

АТ-СРБ – антитіла до С-реактивного білка

АТ-дсДНК – антитіла до двоспіральної ДНК

АТ-La/SSB – антитіла до La-антигену

АТ-Ro/SSA – антитіла до Ro-антигену

АТ-Sm – антитіла до антигену Sm

АТ-RNP – антитіла до рибонуклеопротеїну

АФЛ-АТ – антифосфоліпідні антитіла

ВчСРБ – високочутливий С-реактивний білок

ВШ – відношення шансів

ГК – глюкокортикоїди

ДІ – довірчий інтервал

ІЛ – інтерлейкін

КТ – комп'ютерна томографія

мСРБ – мономерна форма С-реактивного білка

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НП – нейропсихіатричні прояви

НП СЧВ – нейропсихіатричні прояви системного червоного вовчача

ПНС – периферична нервова система

СРБ – С-реактивний білок

СЧВ – системний червоний вовчак

УЗД – ультразвукова діагностика

ЦНС – центральна нервова система

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ACR (American College of Rheumatology) – Американська колегія ревматологів

AUC (Area Under Curve) – площа під кривою

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) – ферментний імуносорбентний аналіз

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) – Європейський альянс ревматологічних асоціацій

IgM – імуноглобуліни M

IgG – імуноглобуліни G

Me (QI-QIII) – медіана та перший і третій квартилі

$M \pm SD$  – середнє значення із середньоквадратичним відхиленням

SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – індекс активності системного червоного вовчака

SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) – індекс пошкодження при системному червоному вовчаку

ROC (Receiver Operator Characteristic) – крива операційних характеристик

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічне системне захворювання сполучної тканини, яке розвивається внаслідок генетичних порушень імунорегуляторних процесів, характеризується порушеннями толерантності до аутоантигенів клітинних структур з утворенням аутоантитіл і розвитком імунотоксичного запалення [5]. Ризик передчасної смерті у хворих на СЧВ є в 2-5 разів вищим, ніж у загальній популяції [171, 233, 251]. Одним із чинників, що визначають несприятливий життєвий прогноз при СЧВ, є висока активність захворювання. Тому досягнення ремісії або низької активності захворювання є основною метою сучасного «treat-to-target» менеджменту хворих на СЧВ [10, 90]. Однак клінічна та імунологічна гетерогенність СЧВ, а також виражена варіабельність перебігу захворювання та відповіді на лікування значно ускладнюють оцінку та кількісне визначення активності захворювання [3]. На сьогодні в клінічній практиці з цією метою найчастіше застосовують різні інтегральні індекси, кожен з яких має свої недоліки та обмеження. Тому пошук нових інструментів для оцінки активності СЧВ триває. Оскільки у патогенезі СЧВ бере участь низка різних аутоантитіл, цитокінів і маркерів запалення, саме вони розглядаються як потенційні біомаркери активності захворювання.

Спектр аутоантитіл має суттєве значення під час встановлення діагнозу СЧВ [1, 49]. До класифікаційних критеріїв СЧВ EULAR/ACR 2019 [32] належать антинуклеарні антитіла (АНА, обов'язковий вхідний критерій), антитіла (АТ) до двоспіральної ДНК (дсДНК), Sm та антифосфоліпідні АТ (АФЛ-АТ). Останніми роками предметом наукового інтересу стало вивчення інших некритеріальних аутоантитіл – АТ до Ro/SSA, La/SSB, рибонуклеопротейну (RNP), хроматину та ін. Попри значну кількість даних літератури щодо асоціацій різних видів вовчакових аутоантитіл із окремими клінічними проявами СЧВ [205], вивчення їх взаємозв'язку з активністю і перебігом захворювання залишається актуальним питанням.

Під час діагностики і моніторингу СЧВ важливе значення мають маркери активності запального процесу. Визначення рівня С-реактивного білка (СРБ) та

швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) є рутинною практикою при багатьох ревматологічних захворюваннях, проте при СЧВ рівень СРБ рідко корелює з активністю захворювання [74, 179, 187, 234]. Основними причинами нормального або незначно підвищеного рівня СРБ у хворих на СЧВ вважають інгібуючий вплив інтерферону-альфа, генетичні поліморфізми СРБ з порушенням його синтезу, а також утворення АТ до СРБ [81, 83]. Більшість досліджень вказують на підвищені рівні АТ-СРБ у хворих на СЧВ [127, 214, 226], але дані про їх зв'язок з активністю і подальшим перебігом захворювання залишаються суперечливими [127, 214]. Підвищення ШОЕ є частим лабораторним відхиленням при СЧВ, деякі автори повідомляють про його асоціацію з активністю захворювання та люпус-нефритом [201, 212, 218, 227]. Вичерпних даних щодо ролі СРБ та ШОЕ при СЧВ в науковій літературі досі не існує.

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є плейотропним цитокіном, що експресується антигенпрезентуючими клітинами та індукує диференціацію Т- і В-клітин, синтез білків гострої фази, у тому числі СРБ [188]. Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) є протизапальним цитокіном, що здатен пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів Т-хелперами 1 типу та стимулювати проліферацію і диференціацію В-клітин. Надмірний синтез ІЛ-10 при СЧВ може сприяти спонтанній гіперактивності В-клітин і подальшій продукції аутоантитіл, формуванню циркулюючих імунних комплексів з пошкодженням тканин і органів [54, 188]. Результати досліджень з вивчення асоціацій між цитокиновим профілем та активністю СЧВ залишаються неоднозначними через відмінності у дизайні досліджень, а також через часто ізольоване вивчення окремих цитокінів, що не дозволяє оцінити цілісну картину функціонування цитокинової мережі.

Однією з провідних причин смерті у хворих на СЧВ є інфекції, ризик яких підвищують як особливості самого захворювання, так і імуносупресивна терапія [171, 233]. Загальноприйнятими маркерами бактеріальних інфекцій вважаються прокальцитонін і пресепсин [27, 60, 77, 237]. Нещодавні дослідження свідчать, що рівні пресепсину (розчинного підтипу кластеру диференціації CD14) можуть підвищуватись у хворих на СЧВ без інфекції, можливо, внаслідок фагоцитозу

нейтрофільних позаклітинних пасток моноцитами/макрофагами [122]. Однак клінічне значення змін рівня пресепсину при СЧВ залишається невизначеним [224].

Отже, існуючі літературні дані про клініко-діагностичну інформативність традиційних та додаткових маркерів запалення, ІЛ-10 та специфічних аутоантитіл переважно є суперечливими і недостатніми для прийняття рішення щодо їх використання в клінічній практиці як маркерів активності захворювання, ураження певних органів і систем та предикторів перебігу СЧВ, що і спонукало нас до проведення цього дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася відповідно до планових комплексних науково-дослідних тем кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості перебігу та лікування імуноопосередкованих запальних захворювань залежно від ендогенних чинників розвитку» (№ держреєстрації 0117U002675) і «Розробка персоніфікованих методів оцінки активності, прогнозування перебігу та відповіді на лікування імуноопосередкованих запальних захворювань» (№ держреєстрації 0121U107784). Автор є співвиконавцем фрагменту цих робіт.

**Мета дослідження.** Удосконалення оцінки активності, діагностики органних уражень та прогнозування відповіді на лікування СЧВ на основі комплексного вивчення традиційних і додаткових маркерів запалення, ІЛ-10 та спектру специфічних аутоантитіл, їх взаємозв'язку з клініко-лабораторними особливостями захворювання.

Для досягнення мети були сформульовані такі **завдання дослідження**:

1. Проаналізувати демографічні особливості рівнів традиційних маркерів запалення та спектру аутоантитіл у хворих на СЧВ.
2. Визначити взаємозв'язок між традиційними маркерами запалення, спектром аутоантитіл та активністю і клінічними доменами СЧВ (у тому числі суглобовим синдромом, люпус-нефритом, ураженням нервової системи).
3. Дослідити сироваткові рівні додаткових лабораторних показників, які характеризують окремі компоненти запального синдрому (високочутливий СРБ



(вчСРБ), ІЛ-6, ІЛ-10, АТ-СРБ, прокальцитонін, пресепсин), їх відмінності залежно від демографічних характеристик хворих на СЧВ.

4. Вивчити взаємозв'язок між рівнями запальних, протизапальних маркерів і пресепсину та спектром клінічних проявів і специфічних аутоантитіл, активністю захворювання у хворих на СЧВ.
5. Визначити взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, ІЛ-10, специфічних аутоантитіл та об'ємом медикаментозної терапії, клінічно необхідною дозою пероральних глюкокортикоїдів (ГК), відповіддю на протокольне лікування СЧВ.
6. Розробити практичні рекомендації щодо використання маркерів запалення, ІЛ-10, специфічних аутоантитіл в оцінці активності, діагностиці органних уражень і прогнозуванні відповіді на лікування СЧВ.

**Об'єкт дослідження:** рівні традиційних та додаткових маркерів запалення, ІЛ-10 та спектр специфічних аутоантитіл у хворих на СЧВ.

**Предмет дослідження:** взаємозв'язок традиційних та додаткових маркерів запалення, ІЛ-10 і специфічних аутоантитіл з демографічними характеристиками хворих, клінічними проявами, активністю захворювання, змістом та ефективністю лікування СЧВ.

**Методи дослідження:**

1. Клінічні: демографічні, анамнестичні та клінічні дані, розрахунок індексів активності (SLEDAI-2K) та ушкодження (SLICC/ACR DI), опитувальник для виявлення нейропсихіатричних (НП) проявів у хворих на СЧВ.
2. Лабораторні: загальноклінічні показники, імунологічні показники (АНА (метод непрямой імунофлюоресценції), АТ до дсДНК, Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, хроматину, АФЛ-АТ (метод ELISA) – EUROIMMUN, Німеччина), традиційні маркери запалення (ШОЕ (метод Вестергрена), СРБ (латексний турбідиметричний метод, Roche Diagnostics, Швейцарія)), додаткові лабораторні показники (вчСРБ (DRG International Inc., США), ІЛ-6, ІЛ-10 (DemeditecDiagnosticsGmbH, Німеччина), АТ-СРБ (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай), прокальцитонін (Monobind Inc., США), пресепсин (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай) – метод ELISA).

3. Статистичні: параметричний критерій Ст'юдента та непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні, критерій хі-квадрат та критерій Крускала-Уолліса, кореляційний аналіз, метод побудови та аналізу однофакторних та багатофакторних моделей логістичної регресії, ROC-аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено дані про демографічні особливості рівнів традиційних маркерів запалення та спектру аутоантитіл в українського контингенту хворих на СЧВ.

Доведено, що попри загалом наявність кореляції рівнів СРБ та ШОЕ у хворих на СЧВ, ці показники демонструють відмінні клінічні асоціації. Вперше проаналізовано особливості хворих на СЧВ з невідповідністю рівнів СРБ та ШОЕ.

Вперше комплексно вивчено клінічно-прогностичне значення додаткових маркерів запального синдрому (вчСРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, АТ-СРБ, прокальцитонін, пресепсин), їх взаємозв'язок з традиційними маркерами запалення, спектром аутоантитіл, клінічними проявами, інтегральними індексами, перебігом СЧВ.

Вперше комплексно вивчено патерн прозапальних і протизапальних маркерів, спектр аутоантитіл у хворих на СЧВ із суглобовим синдромом, ураженням нирок і нервової системи. Вперше визначено порогові значення АТ-дсДНК та пресепсину для діагностики люпус-нефриту, ІЛ-6 – для діагностики НП СЧВ. Встановлено, що діагностика уражень центральної та периферичної нервової системи традиційними методами виявляє менше половини випадків НП СЧВ.

Проведено порівняльну характеристику клініко-лабораторних асоціацій СРБ та вчСРБ у хворих на СЧВ, продемонстровано їх комплементарність.

Встановлено можливість диференціювання високої активності СЧВ за значеннями ІЛ-6 на додаток до ШОЕ.

Вперше проаналізовано можливість предикції застосування високих доз ГК за початковими рівнями маркерів запалення і спектром аутоантитіл.

Вперше продемонстровано, що відповідь на лікування не залежить від вихідних клінічних проявів, індексів активності і пошкодження СЧВ. Визначено, що незалежними детермінантами досягнення клінічно значущого покращання протягом року є рівень ШОЕ та позитивність за АТ-La/SSB.

**Практичне значення роботи.** Виявлені статеві та вікові відмінності значень маркерів запалення та спектру аутоантитіл можуть бути корисними під час моніторингу хворих на СЧВ.

Виявлені відмінні клінічно-прогностичні характеристики СРБ і ШОЕ у хворих на СЧВ підтверджують доцільність контролю обох цих показників. З огляду на тотожність клінічних асоціацій СРБ та вчСРБ для рутинного моніторингу пацієнтів з СЧВ достатньо застосовувати традиційну методику визначення СРБ.

Під час діагностики важливих клінічних синдромів СЧВ слід враховувати їх лабораторні асоціації: суглобовий синдром – з АТ-дсДНК (але не ШОЕ, СРБ); люпус-нефрит – з АТ-дсДНК, ШОЕ (але не СРБ), пресепсином; НП СЧВ – з IgM-АТ до кардіоліпіну, АТ до  $\beta$ 2-глікопротеїну, ІЛ-6 при зворотній асоціації з ІЛ-10, частій невідповідності між рівнями ШОЕ та СРБ (висока ШОЕ/низький СРБ). Доведено доцільність анкетного скринінгу для виявлення НП СЧВ. Розроблено способи діагностики люпус-нефриту за значеннями АТ-дсДНК і пресепсину.

Доведено вищу інформативність рівнів ШОЕ та ІЛ-6 порівняно з АТ-дсДНК, С3, С4 для діагностики високої активності СЧВ.

Обґрунтовано значущість сироваткового рівня пресепсину для підтвердження аутоімунного (а не інфекційного) походження серозитів при СЧВ та як додаткового лабораторного критерію на користь СЧВ у хворих з лихоманкою неясного генезу.

Доведено, що найчутливішими лабораторними предикторами застосування високих доз ГК є вищі рівні ШОЕ ( $\geq 42$  мм/год) та наявність АТ до хроматину.

Продемонстровано, що позитивна відповідь на лікування хворих з СЧВ згідно існуючих протоколів протягом першого року може бути спрогнозована за низьким початковим рівнем ШОЕ ( $< 20$  мм/год) та АТ-La/SSB-позитивністю.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Автором самостійно проведено літературний пошук за темою дисертації. Разом з науковим керівником сформульовані дизайн, мета і завдання дослідження, проведено підбір тематичних хворих. Клінічне обстеження хворих проводилось як самим автором, так і співавторами опублікованих за темою

дисертації наукових праць. Здобувачем зроблено забір крові для вивчення додаткових лабораторних показників, проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, створено базу даних, виконано статистичну обробку результатів. Автором написано та оформлено текст дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, представлено результати дослідження на конгресах і конференціях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися на міжнародних та вітчизняних наукових конгресах та конференціях: щорічному Європейському конгресі ревматологів EULAR (онлайн, 2-5 червня 2021 р.; Мілан, 31 травня-3 червня 2023 р.), 60-му Конгресі Європейської ниркової асоціації ERA (Мілан, 15-18 червня 2023 р.), 32-му з'їзді Європейського товариства гіпертензії ESH (Мілан, 23-26 червня 2023 р.), XII Міжнародній науково-практичній конференції «Topical tendencies of science and practice» (Едмонтон, 07-10 грудня 2021 р.), XXVI Міжнародній науково-практичній конференції «Scientific trends and ways of solving modern problems» (Ла-Рошель, 4-7 липня 2023 р.), XXVIII Міжнародній науково-практичній конференції «Science and development of methods for solving modern problems» (Мельбурн, 18-21 липня 2023 р.), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя» (Харків, 4 листопада 2020 р.), міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020» (Дніпро, 3-4 грудня 2020 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 23 квітня 2020 р.), науково-практичній конференції "Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування" (Київ, 18 березня 2021 р.), IV науковому симпозиумі з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченого пам'яті В.В. Поворознюка (Київ, 21-22 жовтня 2021 р.), VIII Національному конгресі ревматологів України з міжнародною участю (Київ, 26-29 жовтня 2021 р.), науково-практичній конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум-2022 з міжнародною участю» (Київ, 27 жовтня 2022 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць, з них 4 публікації з основними результатами дисертації (2 статті у наукових фахових виданнях України, 2 статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus), розділ в зарубіжній колективній монографії, 10 тез доповідей у збірках матеріалів зарубіжних і вітчизняних конгресів та науково-практичних конференцій, 3 публікації, що додатково відображають результати дисертації.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладено українською мовою на 213 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 63 таблицями та 16 рисунками. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел складається з 253 найменувань.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Епідеміологія системного червоного вовчака. Клініко-лабораторна гетерогенність захворювання

СЧВ – хронічне системне захворювання сполучної тканини невідомої етіології, яке розвивається на тлі генетично обумовлених порушень імунорегуляторних процесів і характеризується порушеннями толерантності до аутоантигенів клітинних ядер, цитоплазми й мембран з утворенням аутоантитіл до цих структур, розвитком імунотоксичного запалення та ураженням багатьох органів і систем [183]. Згідно з даними за 2017 р., рівень захворюваності на СЧВ в Україні становить 0,6 на 100 тис. населення, а поширеність – 14,3 на 100 тис. населення [4]. Ризик передчасної смерті у хворих на СЧВ є в 2-5 разів вищим, ніж у загальній популяції [171, 233, 251]. Одним з факторів, що визначають несприятливий життєвий прогноз при СЧВ, є висока активність захворювання. Тому досягнення ремісії або низької активності захворювання є основною метою сучасного «*treat-to-target*» менеджменту хворих на СЧВ [90]. СЧВ належить до групи орфанних захворювань (Orpha: 536), які через порівняно низьку поширеність потребують поглибленого вивчення патогенезу та оптимізації діагностично-лікувальних підходів [9].

СЧВ розвивається насамперед у осіб жіночої статі, однак гендерне переважання коливається з віком. У вікових групах від 15 до 64 років захворюваність на СЧВ у жінок у 6-12 разів перевищує таку в чоловіків, тоді як у осіб віком менше 15 років і більше 64 років – лише у 2 рази [235]. СЧВ може виникати у будь-якому віці, проте пік захворюваності переважно припадає на проміжок між другою та четвертою декадою життя. Водночас приблизно у 20% випадків дебют захворювання відбувається у дитинстві, частіше під час або після статевого дозрівання (ювенільний СЧВ), а у 10-20% хворих СЧВ виникає у віці більше 45-50 років (СЧВ із пізнім дебютом) [153, 154]. Відомо, що вік дебюту захворювання може впливати на клінічну презентацію та перебіг СЧВ, проте результати різних досліджень не завжди є однозначними. Зокрема, більшість попередніх досліджень вказують на важчий фенотип ювенільного СЧВ через вищу активність захворювання та ураження нирок,

нервової системи та системи крові [29, 35]. Крім того, ювенільний СЧВ асоціюється з вищим кумулятивним ушкодженням органів на момент встановлення діагнозу та частіше потребує призначення імуносупресивних препаратів та високих доз ГК, що призводить до більшої смертності порівняно з хворими, у яких дебют СЧВ відбувся у дорослому віці [153]. Натомість для СЧВ із пізнім дебютом характерним є поступовий початок захворювання та менша частота важких системних уражень. Однак хворі з пізнім дебютом СЧВ мають менш сприятливий прогноз за рахунок більшої частоти коморбідностей, насамперед серцево-судинних захворювань [61, 63, 69]. Відомості про спектр аутоантитіл та рівень запальних маркерів у різних вікових групах дебюту СЧВ залишаються суперечливими [92, 126, 145, 199].

Частота СЧВ у чоловіків серед загального пулу хворих коливається від 4% до 22% згідно даних різних досліджень [166, 185]. Причинами статевих відмінностей при СЧВ вважаються вплив ендогенних статевих гормонів, генетичні фактори (особливості статевих хромосом, часткова інактивація X-хромосоми), епігенетичні фактори (експресія мікроРНК), фактори зовнішнього середовища, склад кишкової мікробіоти тощо [196]. Однією з найвагоміших причин вищої захворюваності на СЧВ у жінок є вплив ендогенних статевих гормонів (низький рівень андрогенів, тестостерону і прогестерону, високий рівень естрогенів і пролактину). На користь цієї гіпотези свідчить факт, що співвідношення захворюваності жінок і чоловіків є найвищим у репродуктивний період і нижчим у препубертатному та постменопаузальному періоді [91]. Принагідно варто зазначити, що статеві гормони відіграють важливе значення у виникненні і прогресуванні ниркових захворювань. Зокрема,  $17\beta$ -естрадіол здатен інгібувати запальні та проапоптичні процеси у нирковій тканині, натомість тестостерон і дегідроепіандростерон мають протилежний вплив. Тому жіноча стать вважається протективним фактором для багатьох захворювань нирок, таких як первинний гломерулонефрит, аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок, гіпертензивна нефропатія, IgA-нефропатія. Проте ці дані не мають достатнього підтвердження в контексті ураження нирок при СЧВ [202].

Інша гіпотеза статевого диморфізму при СЧВ пов'язана з різним набором хромосом у чоловіків і жінок. Щонайменше 3 варіанти генів, асоційованих з ризиком

розвитку СЧВ, розташовані на X-хромосомі (кіназа, асоційована з рецептором інтерлейкіну (ІЛ)-1, метил-СрG-зв'язувальний білок 2 і Toll-подібний рецептор 7) [52]. Чоловіки з синдромом Клайнфельтера (47,XXY) мають у 14 разів вищий ризик розвитку СЧВ, ніж чоловіки з каріотипом 46,XY, що підтверджує значення генів, пов'язаних з X-хромосою [202]. Водночас каріотип 47,XXX у жінок передбачає збільшення відносного ризику СЧВ у 25 разів [170]. Вважається, що для розвитку СЧВ чоловіки потребують більшого кумулятивного генетичного навантаження, ніж жінки. Hughes et al. досліджували відмінності у частоті алелей у чоловіків і жінок, використовуючи 18 визначених незалежних аутосомних локусів генетичної схильності СЧВ [113]. Генетичний ризик СЧВ був значно вищим у чоловіків порівняно з жінками; зокрема, достовірно вищою була частота алелей rs3131379 та rs1270942 у локусі HLA. При цьому не було виявлено відмінностей у частоті виявлення алелей ризику СЧВ у представників обох статей контрольної групи. Підтвердженням особливого значення генетичних факторів у розвитку СЧВ у осіб чоловічої статі є результати вивчення сімейного анамнезу в дітей з СЧВ: 15% хлопчиків і лише 5% дівчаток з СЧВ мали близького родича з СЧВ, при цьому маму або тата з СЧВ мали 7% хлопчиків і 1,3% дівчаток [240].

Останніми роками активно вивчається значення епігенетичних механізмів у патогенезі СЧВ, таких як метилювання ДНК, модифікація гістонів, регуляція на рівні РНК тощо. Зокрема, доведено, що деметилювання ДНК у Т-лімфоцитах може викликати загострення СЧВ. За результатами Sawalha A.H. et al. виявлено, що чоловіки з СЧВ потребують вищого ступеня деметилювання ДНК у Т-клітинах для досягнення активності СЧВ такого ж ступеня, як у жінок [200]. З іншого боку, Toll-подібні рецептори 7 і 8 кодуються сусідніми генами на X-хромосомі і здатні уникати інактивації X-хромосоми у жінок, призводячи до збільшення продукції інтерферону- $\alpha$  і синтезу імуноглобулінів В-клітинами. Водночас X-хромосома має значну кількість послідовностей, що кодують 118 різних мікроРНК, тоді як Y-хромосома кодує лише 4. У жінок з СЧВ порушення експресії мікроРНК може виникати через механізми за участі естрогенів [170].



Примітно, що час початку захворювання, клінічні прояви, коморбідність та перебіг захворювання значно відрізняються у пацієнтів чоловічої та жіночої статі. У мультинаціональній когорті LUMINA чоловіки мали більш раптовий початок і вищий початковий індекс ураження, тяжчий перебіг захворювання і гірші віддалені наслідки [23]. За результатами когортного дослідження інституту Джонса Хопкінса у чоловіків з СЧВ частіше, ніж у жінок, спостерігається люпус-нефрит, артеріальна гіпертензія, тромбози, гематологічні і серологічні порушення, однак рідше – дерматит за типом «метелика», фотосенсибілізація, виразки у ротовій порожнині, алопеція, синдром Рейно, артралгії. У дебюті захворювання у чоловіків порівняно з жінками рідше виникає артрит і частіше – серозит і дискоїдний вовчак [225]. Існуючі літературні дані про спектр вовчакових аутоантитіл, цитокіновий профіль та величини маркерів запального синдрому у хворих на СЧВ різної статі залишаються неоднозначними [185, 190] і потребують детальнішого вивчення.

Клінічний перебіг СЧВ має хвилеподібний характер із чергуванням ремісій і загострень [128]. СЧВ може уражувати практично всі системи органів [125], проте найчастішими ранніми проявами захворювання вважаються конституційні симптоми (загальна слабкість, втомлюваність, лихоманка, схуднення), ураження шкіри та її придатків (дерматит, фотосенсибілізація, алопеція), слизових оболонок (енантема, виразки ротової порожнини та носа), опорно-рухового апарату (артрит, артралгії, тендиніт, міозит, міалгії), нирок [3, 168, 230]. Ураження органів та активність СЧВ можуть мати незалежний вплив на розвиток ускладнень, у тому числі інфекційних [135].

Ураження опорно-рухового апарату є одним із найчастіших проявів СЧВ і спостерігається у 65-95% пацієнтів у дебюті або впродовж захворювання [231]. Суглобовий синдром при СЧВ характеризується значною гетерогенністю, починаючи від артралгій і артриту без деформацій до артропатії Жаку та навіть ерозивного артриту [57]. Частіше зустрічаються артралгії, які проявляються транзиторним і мігруючим болем у суглобах, переважно кистей, іноді з нетривалою ранковою скутістю без ознак набряку у суглобах. Артрит при СЧВ переважно є неерозивним, симетричним, з ураженням дрібних суглобів кистей, променезап'ясткових і колінних суглобів [56]. Він традиційно розцінюється як легкий прояв захворювання, що не

потребує агресивного лікування. І хоча артрит не належить до станів, загрозливих для життя, м'язово-скелетні прояви значно погіршують якість життя хворих на СЧВ [208, 231, 250]. Вважається, що ерозивні кісткові зміни при СЧВ виникають у пацієнтів із супутнім переважно серопозитивним ревматоїдним артритом, що класифікується як *rhupus*-синдром. Пацієнти з цим синдромом відповідають класифікаційним критеріям одночасно СЧВ та ревматоїдного артриту і складають 3-5% хворих на СЧВ із суглобовим синдромом [55]. Літературні дані щодо ураження суглобів при СЧВ переважно акцентують увагу на артропатії Жаку, яка виникає внаслідок ураження периартикулярних тканин і є порівняно рідкісним проявом [178]. Деякі дослідники виявляють, що артропатія Жаку асоціюється з вищою частотою синдрому Шегрена і нижчою частотою ураження нирок [197], інші автори не знаходять таких асоціацій [178]. Spronk P.E. et al. у своєму дослідженні описують асоціацію артропатії Жаку з підвищеним рівнем СРБ [216]. Окремі публікації вказують на асоціацію артропатії Жаку з позитивністю за АТ-дсДНК [197] або АТ-Ro/SSA [221]. Van Vugt R.M. et al. виявили взаємозв'язок між артропатією Жаку і АФЛ-АТ та припустили, що тромбоз дрібних судин може викликати ішемію та навколосуглобовий фіброз [236]. Загалом питання асоціації суглобового синдрому (у вигляді артралгій та/або артритів) у хворих на СЧВ з іншими клініко-лабораторними проявами захворювання залишається практично недослідженим.

Запальне ураження нирок, опосередковане імунними комплексами, відоме як люпус-нефрит, є одним із найбільш значущих проявів СЧВ [39]. Люпус-нефрит розвивається у 25-75% хворих на СЧВ [24], зазвичай в дебюті або впродовж перших п'яти років від початку захворювання [136]. Дані щодо предикторів розвитку люпус-нефриту у хворих на СЧВ залишаються обмеженими. Однак чоловіча стать, молодший вік на момент встановлення діагнозу СЧВ та латиноамериканська чи афроамериканська етнічна приналежність загалом вважаються факторами ризику люпус-нефриту [24, 106]. Недавні дослідження вказують, що роль аутоантитіл у розвитку люпус-нефриту може бути не такою прямою, як раніше вважалося, і окремого значення надають інфільтрації клітинами вродженого імунітету, що спричиняє локальне запалення в паренхімі нирок [138]. Однак конкретні імунологічні

механізми, які детермінують виникнення люпус-нефриту у частини хворих на СЧВ, залишаються невідомими. Aw Y.T. et al. висунули гіпотезу, що внутрішні відмінності основного периферичного імунофенотипу в окремих хворих на СЧВ сприяють виникненню прозапальної відповіді в нирковій тканині, що призводить до розвитку люпус-нефриту [39]. Автори виявили, що хворі з люпус-нефритом мають більшу кількість Т-хелперів 2 типу і Т-регуляторних клітин порівняно з хворими на СЧВ без нефриту та здоровими донорами. Це дає підстави вважати люпус-нефрит окремим клініко-імунологічним фенотипом СЧВ з унікальними патофізіологічними процесами в основі його розвитку.

Люпус-нефрит може проявлятися клінічними ознаками (артеріальна гіпертензія, набряковий синдром) [106] та/або лабораторними змінами (протеїнурія, зміни в осаді сечі, підвищення рівня креатиніну сироватки) і прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності [136]. Біопсія нирки є золотим стандартом діагностики люпус-нефриту та визначення ступеня запалення в нирковій тканині [26]. Гістологічно люпус-нефрит характеризується депозитами імунних комплексів у клубочках з ураженням мезангіальних, ендотеліальних та епітеліальних клітин. Залежно від локалізації, розповсюдженості та характеру ураження люпус-нефрит класифікують на шість гістологічних класів, визначених Всесвітньою організацією охорони здоров'я та пізніше оновлених Міжнародним товариством нефрологів і Товариством патології нирок (ISN/RPS): I – мінімальний мезангіальний, II – мезангіальний проліферативний, III – фокальний, IV – дифузний, V – мембранозний, VI – склерозивний люпус-нефрит [239]. Класи III-VI асоціюються з найбільшим ризиком довгострокових ушкоджень [106, 150]. Хоча біопсія нирки вважається золотим стандартом для точного визначення ступеня запалення в нирковій тканині, для рутинної клінічної оцінки активності люпус-нефриту найчастіше використовують нирковий домен індексу активності захворювання (rSLEDAI) [26].

Люпус-нефрит має більший вплив на смертність, ніж будь-який інший прояв СЧВ. Незважаючи на наявні можливості лікування, 10-30% випадків люпус-нефриту прогресують до термінальної стадії ниркової недостатності протягом 15 років після встановлення діагнозу [106]. Нещодавнє дослідження показало, що одночасна

позитивність за АТ до дсДНК, нуклеосомів та гістонів асоціюється з важким люпус-нефритом та прогресуючим зниженням функції нирок [62]. Попри суттєвий вплив люпус-нефриту на прогноз захворювання, дані про патерн прозапальних і протизапальних маркерів у цієї групи хворих залишаються недостатньо вивченими, триває пошук потенційних біомаркерів ураження нирок [100, 172, 212]. Обмежена також інформація про клініко-лабораторні асоціації у хворих на люпус-нефрит з нефротичним синдромом та предиктори його виникнення.

Останніми роками значну увагу приділяють вивченню НП проявів СЧВ, оскільки саме вони нерідко визначають перебіг і прогноз захворювання. Поширеність НП проявів при СЧВ коливається від 6% до 91% залежно від контингенту хворих та методик діагностики залучення нервової системи [11, 198], більшість НП симптомів є хронічними та не супроводжуються змінами при проведенні візуалізаційних досліджень головного мозку [149]. У літературі описано близько 20 неврологічних синдромів СЧВ з ураженням як центральної нервової системи (ЦНС), так і периферичної нервової системи (ПНС) [129]. Потенційними предикторами їхнього виникнення є супутні хронічні захворювання, запальні процеси, висока активність СЧВ, пошкодження органів, судинні чинники, вплив лікарських засобів тощо. Механізми розвитку НП проявів СЧВ достеменно невідомі, проте на сьогодні виділяють два найімовірніших патогенетичних шляхи: аутоімунний та судинний [198]. Аутоімунний чи запальний механізм виникнення НП симптомів СЧВ реалізується шляхом впливу аутоантитіл та медіаторів запалення на структури нервової системи за рахунок порушення гематоенцефалічного бар'єру і формування інтратекальних імунних комплексів. Судинний або тромботичний механізм з розвитком церебральної мікроангіопатії, оклюзії судин і крововиливів переважно є наслідком прогресування атеросклерозу та імуноопосередкованого пошкодження судинної стінки. У більшості випадків аутоімунний та судинний механізми співіснують і посилюють один одного [105, 162, 198, 203].

Частота й характер НП проявів СЧВ суттєво відрізняються у різних групах пацієнтів [42]. Існує багато класифікаційних систем клінічних форм ураження нервової системи при СЧВ, проте найуживанішою є класифікація, запропонована у

1999 р. Американською колегією ревматологів (American College of Rheumatology, ACR), згідно якої виділено 19 клінічних синдромів НП СЧВ, з них 12 синдромів з боку ЦНС і 7 синдромів ураження ПНС (табл. 1.1). Також їх можна класифікувати на фокальні неврологічні синдроми та дифузні нейропсихологічні синдроми [20].

Таблиця 1.1

## Номенклатура НП синдромів при СЧВ (ACR, 1999) [20]

Ураження ЦНС	Ураження ПНС
Асептичний менінгіт	Гостра запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (синдром Гійєна-Барре)
Цереброваскулярне захворювання	Вегетативні порушення
Демієлінізуючий синдром	Мононейропатія
Головний біль	Міастенія
Порушення рухів	Нейропатія черепних нервів
Мієлопатія	Плексопатія
Судомний розлад	Полінейропатія
Гострий стан сплутаності свідомості	
Тривожні розлади	
Когнітивна дисфункція	
Розлади настрою	
Психоз	

Клінічна картина НП проявів СЧВ дуже різноманітна і часто залишається поза увагою як лікарів, так і пацієнтів. Найпоширенішими НП симптомами є втомлюваність, головний біль, розлади настрою та когнітивні порушення («мозковий туман»). Ці так звані «м'які» симптоми НП СЧВ нерідко мають вагомий вплив на якість життя, ніж показники активності захворювання, визначені клініцистами [149]. Рання діагностика НП СЧВ є складним завданням, що зумовлено низкою причин: часозатратність нейрокогнітивної оцінки, відсутність надійних лабораторних біомаркерів ураження нервової системи та неспецифічні результати візуалізаційних досліджень [184]. На жаль, навіть прості опитувальники для виявлення НП проявів СЧВ регулярно не використовуються у клінічній практиці, що, імовірно, призводить

до непоодиноких пропущених випадків НП СЧВ та, відповідно, неоптимального лікування [43, 156, 163]. Існує більше 40 опитувальників для оцінки окремих неврологічних чи психіатричних синдромів: когнітивної дисфункції, тривожних розладів, депресії, цереброваскулярного захворювання, психозу тощо. Проте єдиним доступним на сьогодні комплексним опитувальником для виявлення НП проявів саме у хворих на СЧВ є анкета, розроблена італійськими дослідниками Mosca M. et al. Цей простий опитувальник базується на визначенні НП синдромів СЧВ (ACR, 1999), має чутливість 92,9% і специфічність 25,4% [165].

Більшість даних літератури вказує на відсутність залежності між величинами традиційних лабораторних маркерів запалення та НП СЧВ [53, 93, 181]. Деякі дослідники повідомляли про підвищення рівнів ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, інтерферону- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$  при НП СЧВ та їх потенційне значення в патогенезі [103, 111]. Серед аутоантитіл найбільше потенційне значення при НП СЧВ мають АФЛ-АТ, АТ до RNP та рибосом [19, 76, 195], однак результати різних досліджень є неоднорідними, імовірно через істотну гетерогенність НП проявів та відсутність уніфікованої методики виявлення НП СЧВ.

## **1.2. Проблема оцінки активності та прогнозування перебігу системного червоного вовчачка. Пошук потенційних біомаркерів**

Для СЧВ характерним є широкий спектр клінічних проявів, а також виражена варіабельність перебігу захворювання та відповіді на лікування, що значно ускладнює оцінку та кількісне визначення активності захворювання. На сьогодні в клінічній практиці з цією метою найчастіше застосовують шкали SLE Disease Activity Index (SLEDAI) [50], British Isles Lupus Activity Group (BILAG) [108], Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) та SELENA SLEDAI Physician Global Assessment (PGA) [142], кожна з яких має свої недоліки та обмеження. Наприклад, шкала SLEDAI є малочутливою до змін в активності СЧВ, а шкала BILAG не передбачає оцінку імунологічних показників [37, 228]. Крім того, всі ці шкали є досить об'ємними, а також потребують окремого навчання лікарів для їх правильного заповнення та інтерпретації. Тому пошук нових інструментів для оцінки активності СЧВ досі

триває. Оскільки у патогенезі СЧВ бере участь низка різних аутоантитіл, цитокінів і медіаторів запалення, саме вони розглядаються як потенційні біомаркери активності захворювання (рис. 1.1).

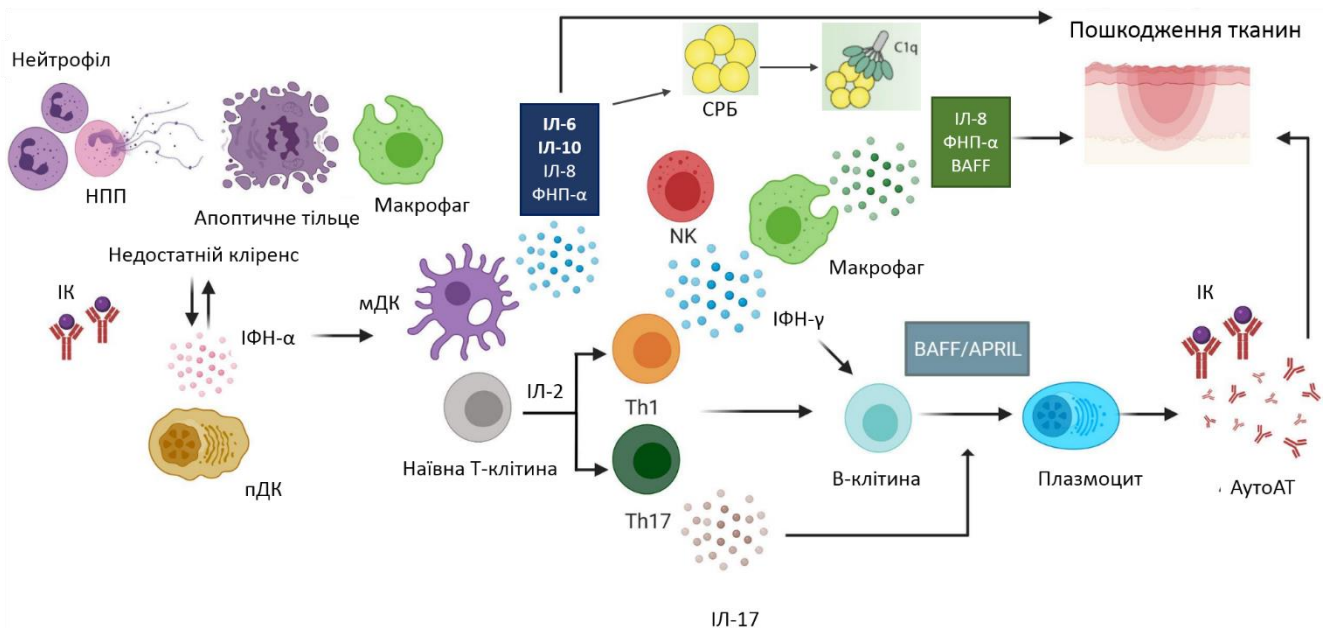


Рисунок 1.1. Значення цитокінів, маркерів запалення, аутоантитіл у патогенезі СЧВ (адаптовано за Rincón-Delgado K. et al. [188]. Примітки: НПП – нейтрофільні позаклітинні пастки; ІК – імунні комплекси; пДК – плазмоцитоїдні дендритні клітини; мДК – мієлоїдні дендритні клітини; NK – природні кілери (NK-клітини); АутоАТ – аутоантитіла; ІФН – інтерферон; Th – Т-хелпер; BAFF – фактор активації В-клітин; APRIL - ліганд, що індукує проліферацію; ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α.

Спектр аутоантитіл має суттєве значення під час встановлення діагнозу системного захворювання сполучної тканини, у тому числі СЧВ [1, 10, 49]. До класифікаційних критеріїв СЧВ EULAR/ACR 2019 [32] належать АНА (обов'язковий вхідний критерій, позитивний результат при титрі  $\geq 1:80$ ), АТ-дсДНК, АТ-Sm та АФЛ-АТ. Позитивність за певними аутоантитілами не тільки асоціюється зі спектром клінічних проявів, а і впливає на ризик загострень СЧВ [137]. Найбільше даних отримано щодо значення АТ-дсДНК, які входять до лабораторного домену індексу активності СЧВ SLEDAI. Відомо, що позитивність за АТ-дсДНК асоціюється з молодшим віком дебюту СЧВ, активністю захворювання, ураженням нирок [68, 101, 137]. АТ-Sm є високоспецифічними для СЧВ антитілами, їх наявність асоціюється зі

шкірними та м'язово-скелетними проявами, гіпокомплементемією [22, 137]. Копозитивність за АТ-дсДНК та АТ-Sm підвищує ризик загострень СЧВ [137]. Позитивність за АТ-Ro/SSA асоціюється з жіночою статтю, синдромом Шегрена, підгострим шкірним вовчаком, фотосенсибілізацією, підвищенням ШОЕ [68, 137]. Також визначення цих антитіл має значення у прогнозуванні ризику розвитку повної поперечної блокади у плода і неонатального вовчака [137]. АТ-La/SSB переважно виявляють разом з АТ-Ro/SSA, їх клінічне значення залишається предметом дискусій [65]. АТ-RNP асоціюються з синдромом Рейно і легеневою гіпертензією, АТ до хроматину – ураженням нирок, активністю СЧВ, підвищенням запальних маркерів [65, 101, 137]. АФЛ-АТ частіше виявляють у пацієнтів із вторинним антифосфоліпідним синдромом, ураженням ЦНС, вищим ступенем активності та незворотних ушкоджень органів [68, 205]. Попри значну кількість даних літератури щодо асоціацій різних видів вовчакових аутоантитіл із окремими клінічними проявами СЧВ, вивчення їх взаємозв'язку з активністю і перебігом захворювання залишається актуальним питанням, а валідна інформація про цю проблематику у хворих на СЧВ в Україні практично відсутня.

Під час діагностики і моніторингу СЧВ важливе значення мають маркери активності запального процесу. Визначення рівня СРБ та ШОЕ є рутинною практикою при багатьох ревматологічних захворюваннях та застосовується для розрахунку індексів активності ревматоїдного артриту [182] та спондилоартриту [146]. Натомість при СЧВ рівень СРБ рідко корелює з активністю захворювання [74, 179, 187, 234], хоча є дані про його зв'язок з певними клінічними проявами, зокрема з артритами, серозитами, ураженням судин, легень, гематологічними змінами [41, 85, 93, 159]. Водночас інші автори не знаходять залежності між рівнем СРБ та певними органними ураженнями [44, 187]. Також підвищення СРБ часто розцінюється як предиктор серцево-судинних подій [159, 177, 179] та ознака приєднання інфекції [79, 147, 155, 167, 237] у хворих на СЧВ. Традиційна методика визначення сироваткового рівня СРБ дозволяє кількісно оцінити величини вище 3 мг/л, тоді як методика аналізу вчСРБ дає змогу фіксувати значення, починаючи з 0,3 мг/л [159]. Однак вивчення ролі вчСРБ у



хворих на СЧВ також показало неоднозначні результати, частіше не виявляли переваг вСРБ порівняно з традиційною методикою визначення рівня СРБ [179, 181].

СРБ належить до сімейства пентраксинів – пентамерних гострофазових білків. Пентамерний СРБ за певних умов (зміна рН мікросередовища у бік ацидозу, низька концентрація іонів кальцію, оксидативний стрес тощо) необоротно дисоціює на мономери (мСРБ) і експресує приховані раніше епітопи [82, 144, 176]. Фізіологічна функція мСРБ включає опсонізацію, елімінацію імунних комплексів і кліренс апоптичних клітин. Це досягається за рахунок взаємодії мСРБ з факторами комплементу C1q та H [245]. Загалом мСРБ має сильніші прозапальні властивості, ніж його пентамерний попередник [132]. Можна припустити, що фізіологічний процес ізомеризації СРБ в умовах запального мікросередовища слугує своєрідним буферним механізмом, який локалізує прозапальну активність у ділянці запалення, а мСРБ виконує роль основного регулятора запальних процесів на місцевому рівні [82].

Основними потенційними причинами нормального або незначно підвищеного рівня СРБ у хворих на СЧВ є інгібуючий вплив інтерферону-альфа на ІЛ-6-індукований синтез СРБ гепатоцитами, генетичні поліморфізми СРБ з порушенням його синтезу, а також прискорене перетворення СРБ у мСРБ з утворенням АТ до СРБ [81, 83]. Цікаво, що АТ-СРБ розпізнають саме субодиниці мСРБ, а не нативну пентамерну форму СРБ, відповідно, як і інші вовчакові аутоантитіла, вони можуть вважатись неоепітоп-специфічними [176, 226]. Більшість досліджень вказують на підвищені рівні АТ-СРБ у хворих на СЧВ [127, 214, 226], але інформація про їх зв'язок з активністю і подальшим перебігом захворювання є суперечливою [127, 214].

ШОЕ є непрямим індикатором запального процесу, на рівень якого впливає низка різних факторів: білковий склад плазми крові (фібриноген,  $\gamma$ -глобуліни, альбуміни), стан еритроцитів (їх кількість, розмір та форма), рН та іонний заряд плазми крові, ліпідний спектр крові, стать, вік та інші [218]. Підвищення ШОЕ є частим лабораторним відхиленням при СЧВ, деякі автори повідомляють про його асоціацію з активністю захворювання та люпус-нефритом [201, 212, 218, 227]. Повних та вичерпних даних щодо ролі СРБ та ШОЕ в оцінці активності захворювання чи

ураження певних органів і систем при СЧВ дотепер не існує. Щодо українського контингенту хворих на СЧВ відповідних літературних даних нами не знайдено.

ІЛ-6 є плейотропним цитокіном, що експресується антигенпрезентуючими клітинами та індукує диференціацію Т- і В-клітин, синтез білків гострої фази, у тому числі СРБ [188]. Згідно результатів ряду досліджень, сироватковий рівень ІЛ-6 є підвищеним при СЧВ і часто корелює з активністю та окремими проявами захворювання [51, 75, 124, 164, 174, 194, 223, 227]. Зокрема, деякі автори повідомляють про підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові та/або спинномозковій рідині у хворих з НП проявами СЧВ [110, 206]. Натомість інші дослідження показали зв'язок рівня ІЛ-6 з гематологічними проявами [189] і відсутність кореляції з активністю СЧВ [73, 248].

ІЛ-10 є протизапальним цитокіном, що здатен пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів Т-хелперами 1 типу та стимулювати проліферацію і диференціацію В-клітин. Надмірний синтез ІЛ-10 при СЧВ може сприяти спонтанній гіперактивності В-клітин і подальшій продукції аутоантитіл, формуванню циркулюючих імунних комплексів з пошкодженням тканин і органів [54, 188]. Ряд досліджень продемонстрував підвищення рівня ІЛ-10 при СЧВ, що часто корелювало з активністю захворювання і титром АТ-дсДНК [78, 100, 124]. Водночас деякі інші дослідники не знаходили асоціацій між рівнями ІЛ-10 та активністю СЧВ або окремими клінічними проявами захворювання [164, 189, 194].

Результати досліджень з вивчення асоціацій між цитокиновим профілем та активністю СЧВ залишаються неоднозначними через відмінності у дизайні досліджень, а також через часто ізольоване вивчення окремих цитокінів, що не дозволяє оцінити цілісну картину функціонування цитокинової мережі. На поточний час не існує клінічно затвердженого біомаркера для моніторингу активності СЧВ, предикції прогресування захворювання або диференціювання різних клінічних та імунологічних фенотипів захворювання [219].

Однією з провідних причин смерті у хворих на СЧВ є інфекції, ризик яких підвищують як особливості самого захворювання, так і застосування ГК та імуносупресивних препаратів [171, 233]. Майже половина хворих на СЧВ стикається з серйозними інфекціями впродовж життя, 20-50% з них помирають [238].

Діагностика інфекційного процесу в цих пацієнтів є складним завданням через часту схожість симптомів із загостренням СЧВ. Водночас інфекції потребують специфічної етіотропної терапії з супутнім зниженням дози або відміною імуносупресивних препаратів, тоді як загострення СЧВ вимагає інтенсифікації імуносупресивної терапії. З огляду на абсолютну протилежність підходів до лікування вчасна діагностика цих станів є принциповим питанням. Дослідження останніх років здебільшого зосереджуються на значенні прокальцитоніну і пресепсину як біомаркерів інфекції у хворих на СЧВ [27, 60, 77, 237]. Прокальцитонін продукується переважно парафолікулярними С-клітинами щитоподібної залози у відповідь на стимуляцію бактеріальними токсинами та цитокінами (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, фактор некрозу пухлин-альфа). У здорових осіб рівень прокальцитоніну не перевищує 0,1 нг/мл, а при бактеріальних інфекціях стрімко зростає, корелює з тяжкістю інфекційного процесу і швидко знижується на фоні лікування [40, 58, 215]. Пресепсин – це розчинний підтип кластеру диференціації CD14, нещодавно визнаний біомаркером сепсису [80, 95, 157]. Дослідження останніх років свідчать, що рівні пресепсину можуть підвищуватись у хворих на СЧВ без інфекції, можливо, внаслідок фагоцитозу нейтрофільних позаклітинних пасток моноцитами/макрофагами [122]. Однак клінічне значення пресепсину при СЧВ залишається невизначеним [224]. Також було повідомлено, що рівень пресепсину корелює зі зниженням функції нирок у літніх пацієнтів із хронічною хворобою нирок [134], проте потенційна роль пресепсину при СЧВ із ураженням нирок досі не з'ясована.

Отже, існуючі літературні дані про клініко-діагностичну інформативність маркерів запалення, ІЛ-10 та специфічних аутоантитіл переважно є суперечливими і недостатніми для прийняття рішення щодо їх використання в клінічній практиці як маркерів активності захворювання і предикторів перебігу СЧВ. Незрозумілою з патогенетичної точки зору залишається роль АТ-СРБ. Ця тематика потребує подальшого вивчення з метою поглиблення патогенетичних уявлень про імунозапальні механізми цього захворювання та вироблення прийнятних для клінічної практики рекомендацій щодо додаткових лабораторних критеріїв оцінки активності запального процесу та прогнозування відповіді на лікування.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Дизайн дослідження

У дослідження було включено 346 хворих на СЧВ, які на різних етапах захворювання здійснили 447 візитів під амбулаторним і стаціонарним наглядом співробітників кафедри внутрішньої медицини №3 (до 2011 р. – кафедри внутрішньої медицини №2) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за період з 1994 по 2023 рік. Діагноз СЧВ встановлювали відповідно до критеріїв EULAR/ACR (2019) [32]. Всім хворим, які первинно потрапили під спостереження до 2019 року, діагноз встановлювали відповідно до критеріїв ACR (1982, оновлені 1997) [112, 222], у 2019 р. діагноз СЧВ у цих хворих було переглянуто на предмет відповідності критеріям EULAR/ACR. За результатами такого перегляду з первинного пулу хворих було виключено 11 хворих і до фінального аналізу було включено дані 335 пацієнтів, які здійснили 436 візитів. Дослідження передбачало виконання ретроспективної та проспективної частин (рис. 2.1).



Рисунок 2.1. Блок-схема дизайну дослідження.

Ретроспективна описова частина дослідження (197 хворих за період до 2019 р.) ґрунтувалася на аналізі даних медичної документації (історії хвороби, амбулаторні

картки) хворих з верифікованим згідно класифікаційних критеріїв 2019 р. діагнозом СЧВ. У ретроспективній частині дослідження оцінювали клінічне значення традиційних лабораторних параметрів – маркерів запалення (ШОЕ, СРБ) та характерних для СЧВ аутоантитіл.

У проспективній частині дослідження, яка, на додаток до ретроспективної частини, передбачала також вивчення прогностичної значущості традиційних лабораторних параметрів, взяли участь 138 хворих. На повторний візит для оцінки зміни активності захворювання та досягнення мети лікування з'явився 101 пацієнт. Крім того, у 79 хворих, обстежених у період проведення цього дослідження, вивчали також клінічне та прогностичне значення додаткових лабораторних показників запального синдрому – сироваткових рівнів вчСРБ, ІІ-6, ІІ-10, АТ-СРБ, прокальцитоніну та пресепсину. Для отримання нормативних значень додаткових лабораторних маркерів було утворено групу контролю з 17 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №127 від 02.12.2019 р.).

## **2.2. Демографічна та клініко-лабораторна характеристика обстежених хворих**

Результати аналізу демографічних та клініко-лабораторних показників хворих на СЧВ наведено в таблиці 2.1. Серед загальної когорти обстежених було значно більше жінок (87,6%), що відповідає гендерним особливостям захворювання. Усі учасники дослідження були європеїдної національності. Вік хворих на момент включення в дослідження становив у середньому 37 (26-49) років, на момент дебюту СЧВ – 28 (20-40) років. Низька активність СЧВ (індекс SLEDAI-2K  $\leq 4$  балів [94]) спостерігалась у 93 хворих (21,3%), помірна активність (індекс SLEDAI-2K 5-10 балів) – у 142 хворих (32,6%), висока активність захворювання (індекс SLEDAI-2K  $>10$  балів) – у 201 хворого (46,1%). Медіанне значення індексу активності SLEDAI-

2К становило 10 (6-16) балів, індексу ушкодження SLICC/ACR DI [97] – 1 (0-2) бал. Спектр клінічної картини у обстеженій когорті відповідав загальновідомим проявам захворювання [33]. Як видно з таблиці 2.1, у більшості хворих спостерігались ураження шкіри (67,6%) та опорно-рухового апарату (89,7%), у майже половини хворих – ураження нирок (46,3%), у третини пацієнтів – ураження слизових (36,6%) і серозних оболонок (37,9%). Найчастішим гематологічним порушенням була лейкопенія (51,8%), серед специфічних аутоантитіл найчастіше виявлялись АТ-дсДНК (66,8%) та АФЛ-АТ (62,8%). На момент включення в дослідження 54,9% хворих отримували амінохінолінові препарати, 59,6% – пероральні ГК, 3,2% – циклофосфамід, 3,2% – метотрексат, 2,9% – азатіоприн, 1,0% – мофетилу мікофенолат. Середня добова доза ГК по пероральному преднізолону на час обстеження складала 10 (10-15) мг.

Таблиця 2.1

Характеристика хворих на СЧВ за основними демографічними та клініко-лабораторними показниками

Показники		Загалом спостережень (n=436)§	Ретроспективна частина (n=197)†	Проспективна частина (n=138)#
Вік на момент звернення, роки		37 (26-49)	37 (25-49)	36 (27-49)
Вік на момент дебюту СЧВ, роки		28 (20-40)	30 (21-41)	28 (20-41)
Тривалість захворювання, місяці		60 (23-120)	48 (22-120)	36 (12-109)
Стать	Жінки	382 (87,6)	174 (88,3)	118 (85,5)
	Чоловіки	54 (12,4)	23 (11,7)	20 (14,5)
Ураження шкіри	Всього	288 (67,6)	127 (65,5)	90 (66,2)
	Еритема-«метелик»	157 (37,1)	63 (32,3)	52 (38,5)
	Фотодерматит	52 (12,4)	12 (6,2)	23 (17,0)*
	Еритематозний дерматит	170 (40,3)	67 (34,5)	56 (41,2)
	Дискоїдний висип	14 (3,3)	4 (2,1)	7 (5,2)
	Бульозний та виразковий дерматит	10 (2,4)	3 (1,5)	2 (1,5)
	Вузликівий висип	6 (1,4)	3 (1,5)	2 (1,5)
Ураження придатків шкіри	Всього	143 (33,6)	53 (27,2)	51 (37,5)
	Алопеція	135 (31,8)	53 (27,2)	47 (34,6)
	Онїхорексис	8 (1,9)	1 (0,5)	4 (3,0)
Ураження слизових оболонок	Всього	155 (36,6)	63 (32,1)	46 (34,6)
	Енантема твердого піднебіння	51 (12,1)	10 (5,1)	21 (15,9)*
	Виразки ротової порожнини та носа	41 (9,8)	10 (5,1)	19 (14,4)*

Продовження таблиці 2.1

Показники		Загалом спостережень (n=436)§	Ретроспективна частина (n=197)†	Проспективна частина (n=138)#
	Хейліт	32 (7,6)	9 (4,6)	12 (9,1)
Ураження опорно- рухового апарату	Всього	383 (89,7)	174 (88,8)	118 (87,4)
	Артрит	258 (61,0)	103 (52,6)	89 (66,4)
	Артралгії	169 (40,0)	69 (35,2)	49 (36,6)
	Асептичний некроз голівки стегнової кістки	12 (2,9)	3 (1,6)	6 (4,4)
	Міалгії	90 (22,8)	21 (11,9)	39 (30,2)*
	Міозит	11 (4,0)	3 (3,1)	6 (5,4)
Ураження судин	Всього	226 (53,2)	93 (47,4)	74 (55,2)
	Капілярит	34 (8,1)	9 (4,6)	13 (9,8)
	Синдром Рейно	111 (26,4)	49 (25,0)	32 (24,1)
	Ліведо	52 (12,4)	24 (12,2)	14 (10,5)
	Геморагічний васкуліт	23 (5,5)	10 (5,1)	5 (3,7)
	Дигітальний васкуліт	46 (10,9)	14 (7,1)	17 (12,8)
	Некротизивний васкуліт	25 (5,9)	8 (4,1)	6 (4,5)
	Трофічні виразки	19 (4,5)	9 (4,6)	5 (3,8)
	Тромбоз артерій	11 (4,3)	3 (3,6)	6 (5,6)
	Тромбоз вен	22 (8,5)	2 (2,4)	11 (10,7)
Ураження серозних оболонок	Всього	161 (37,9)	82 (41,8)	39 (29,1)
	Перикардит	112 (26,5)	53 (27,0)	30 (22,4)
	Плеврит	100 (23,7)	51 (26,0)	25 (18,7)
Ураження серця	Всього	234 (55,2)	138 (70,8)	45 (33,6)*
	Кардит, у т.ч. ендокардит Лібмана- Сакса	13 (3,1)	6 (3,1)	5 (3,7)
	Міокардит	110 (26,2)	65 (33,3)	21 (15,8)*
	Міокардіосклероз	131 (31,2)	68 (34,9)	21 (15,8)*
Ураження легень	Всього	173 (40,6)	104 (53,1)	31 (23,0)*
	Пульмоніт	92 (21,9)	47 (24,0)	21 (15,8)
	Пневмосклероз	97 (23,0)	58 (29,6)	12 (9,0)*
Ураження нирок	Всього	176 (46,3)	82 (42,3)	60 (43,8)
	Нефрит з артеріальною гіпертензією	53 (12,6)	17 (8,8)	21 (15,7)
	Нефрит з нефротичним синдромом	27 (6,8)	9 (4,6)	17 (12,6)*
	Нефрит з ізолюваним сечовим синдромом	46 (10,9)	6 (3,1)	26 (19,3)*
	Нефросклероз	4 (1,0)	2 (1,0)	2 (1,5)

Продовження таблиці 2.1

Показники		Загалом спостережень (n=436)§	Ретроспективна частина (n=197)†	Проспективна частина (n=138)#
Ураження системи мононуклеарних фагоцитів	Всього	232 (54,6)	96 (49,0)	71 (53,0)
	Лімфаденопатія	218 (51,3)	93 (47,4)	63 (47,0)
	Спленомегалія	31 (7,3)	7 (3,6)	13 (9,9)
Ураження ЦНС	Всього	89 (20,8)	43 (21,9)	25 (18,5)
	Цереброваскулярне захворювання	53 (12,4)	33 (16,8)	8 (6,0)*
	Мала хорія	3 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,5)
	Інсульт	4 (0,9)	1 (0,5)	2 (1,5)
	Головний біль	17 (4,0)	2 (1,0)	10 (7,4)*
	Судомний розлад	16 (3,8)	5 (2,6)	5 (3,7)
	Ураження ПНС	Всього	37 (8,8)	18 (9,3)
	Полінейропатія	28 (6,6)	14 (7,2)	9 (6,8)
Конституційні симптоми	Лихоманка	127 (30,8)	57 (30,0)	43 (32,8)
	Схуднення	68 (17,8)	25 (14,7)	25 (19,8)
Синдром Шегрена		29 (7,4)	1 (3,4)	14 (10,9)
Антифосфоліпідний синдром		39 (9,8)	12 (6,7)	19 (14,5)
Гематологічні порушення	Анемія	88 (44,4)	27 (61,4)	42 (42,9)
	Лейкопенія	102 (51,8)	21 (47,7)	52 (54,2)
	Тромбоцитопенія	52 (26,3)	12 (27,9)	30 (30,9)
Профіль специфічних аутоантитіл	АТ-дсДНК	215 (66,8)	79 (64,8)	78 (66,1)
	АТ-Sm	32 (21,5)	3 (16,7)	19 (24,4)
	АТ-Ro/SSA	82 (54,7)	12 (52,2)	38 (52,1)
	АТ-La/SSB	25 (20,7)	3 (23,1)	11 (17,2)
	АТ-RNP	44 (41,5)	3 (42,9)	26 (41,9)
	АТ до хроматину	44 (56,4)	6 (66,7)	24 (54,5)
	АФЛ-АТ	54 (62,8)	6 (50,0)	24 (66,7)
Індекс активності SLEDAI-2K, бали		10 (6-16)	10 (6-16)	10 (6-15)
Активність захворювання на момент звернення	Низька (SLEDAI-2K ≤4 балів)	93 (21,3)	39 (19,8)	28 (20,3)
	Помірна (SLEDAI-2K 5-10 балів)	142 (32,6)	62 (31,5)	44 (31,9)
	Висока (SLEDAI-2K >10 балів)	201 (46,1)	96 (48,7)	66 (47,8)
Індекс ушкодження SLICC/ACR DI, бали		1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Лікування на момент звернення	Не отримують лікування	144 (33,0)	66 (34,2)	57 (41,3)
	Пероральні ГК	260 (59,6)	125 (63,8)	67 (48,6)*
	Доза ГК, мг/добу (по преднізолону)	10 (10-15)	12,5 (10-25)	10 (8,75-20)
	Амінохінолінові препарати	239 (54,9)	90 (45,7)	72 (52,2)
	Циклофосфамід	10 (3,2)	2 (1,8)	5 (4,0)
	Азатиоприн	9 (2,9)	1 (0,9)	5 (4,0)
	Метотрексат	10 (3,2)	1 (0,9)	5 (4,0)
	Мофетилу мікофенолат	3 (1,0)	1 (0,9)	2 (1,6)



Примітка. Кількісні показники представлено у вигляді медіани та першого і третього квартилей (Me (QI-QIII)), якісні – абсолютних значень (n) і частоти (%); відсоткове співвідношення вказане з розрахунком, що 100% - хворі, які мали достовірні дані щодо ураження певної системи чи органу; § - загальна кількість спостережень у ретроспективній та проспективній частинах дослідження (з урахуванням повторних візитів); † - хворі з ретроспективної частини дослідження; # - хворі з проспективної частини дослідження на момент первинного звернення; \* - достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) між хворими з проспективної та ретроспективної частини дослідження.

За загальними клініко-лабораторними характеристиками групи хворих з ретроспективної та проспективної частин були переважно однорідними. Однак у хворих з проспективного дослідження вдвічі частіше спостерігався фотодерматит, втричі частіше – енантема твердого піднебіння, виразки ротової порожнини, міалгії, нефрит з нефротичним та ізольованим сечовим синдромом. Водночас у хворих з проспективної частини порівняно з ретроспективною групою вдвічі рідше спостерігалось ураження серця та легень, цереброваскулярні прояви. Частка хворих, які отримували ГК на момент включення в дослідження, була достовірно нижчою у проспективній групі порівняно з групою ретроспективного аналізу.

У групі додатково лабораторно обстежених пацієнтів було 68 жінок та 11 чоловіків віком 37 (29-48) років. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб, які на момент дослідження не мали будь-яких аутоімунних, запальних чи інфекційних захворювань. Серед осіб групи контролю було 15 жінок і 2 чоловіків віком 35 (24-40) років. Достовірних відмінностей демографічних показників (стать та вік) між досліджуваною групою та групою контролю не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

### **2.3. Ретроспективне дослідження**

У хворих реєстрували поточні демографічні дані (стать, вік), вік на момент виникнення СЧВ, активні та анамнестичні клінічні прояви захворювання. Було зареєстровано приймання таких препаратів на момент включення в дослідження: ГК, гідроксихлорохін, циклофосфамід, мофетилу мікофенолат, азатіоприн, метотрексат.

Для визначення активності захворювання розраховували індекс SLEDAI-2K [98, Додаток Б], який передбачає оцінку 24 параметрів (16 клінічних та 8 лабораторних показників) в балах від 1 до 8 залежно від їх клінічної значимості.

SLEDAI-2K є модифікацією індексу SLEDAI [50], що дозволяє враховувати також персистивну активність окремих клінічних проявів (висип, алопеція, виразки слизових оболонок, протеїнурія), тоді як SLEDAI враховує тільки рецидив цих ознак. Для оцінки незворотних уражень розраховували індекс пошкодження SLICC/ACR DI [97], який враховує ушкодження органів і систем після початку захворювання та тривалістю не менше 6 місяців.

З лабораторних показників оцінювали загальний аналіз крові, ШОЕ, СРБ, креатинін сироватки, загальний аналіз сечі та добову протеїнурію, рівні компонентів комплексу С3 і С4, АНА (визначені методом непрямой імунофлюоресценції), спектр специфічних аутоантитіл (АТ до дсДНК, Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, хроматину, АФЛ-АТ). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [141].

Окремо були проаналізовані клініко-лабораторні особливості СЧВ у пацієнтів із суглобовим синдромом, ураженням нирок і нервової системи з огляду на поширеність і прогностичну значущість цих проявів. Під суглобовим синдромом розуміли наявність артралгій (як правило – поліартралгій) та/чи візуалізованих за допомогою ультразвукового чи магнітно-резонансно-томографічного дослідження артритів, які хронологічно співпадали з часом розвитку інших симптомів СЧВ та не мали інших зрозумілих причин. Діагноз люпус-нефриту встановлювали за результатами біопсії нирки та/або відповідно до критеріїв ниркового домену SLEDAI-2K за відсутності інших альтернативних причин. Патоморфологічні звіти пацієнтів, яким виконувалась біопсія нирки, були проаналізовані для визначення ISN/RPS гістологічного класу люпус-нефриту [239]. Ураження нирок згідно ниркового домену SLEDAI-2K (діапазон балів від 4 до 16) визначалося наявністю принаймні одного субкомпонента з наступних: гематурія (>5 еритроцитів у полі зору), протеїнурія (>0,5 г/добу), піурія (>5 лейкоцитів у полі зору), циліндрурія (зернисті або еритроцитарні циліндри). Ураженням нервової системи вважали клінічні/візуалізаційні прояви з боку ЦНС і/або ПНС відповідно до номенклатури НП синдромів при СЧВ (ACR, 1999) [20], які виникали одночасно з іншими проявами СЧВ та не мали інших альтернативних причин.

## 2.4. Проспективне дослідження

Дослідження включало такі етапи: первинне звернення і візит подальшого спостереження. При первинному зверненні було комплексно обстежено 138 хворих на СЧВ. Усі хворі підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та відповідали критеріям включення/невключення в дослідження.

### I. Критерії включення:

- діагноз СЧВ згідно критеріїв EULAR/ACR (2019) [32];
- учасники чоловічої та жіночої статі віком від 18 років;
- підписана інформована згода на участь у дослідженні.

### II. Критерії невиключення:

- 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;
- відмова від дотримання плану рекомендованої діагностики та лікування.

На момент первинного звернення в усіх хворих аналізували традиційні клініко-лабораторні показники та зміст медикаментозної терапії (табл. 2.2). За найменшої підозри на інфекцію (наприклад, лихоманка, яка не супроводжується іншими ознаками високої активності СЧВ та/або не відповідає на протизапальну терапію) обстежували всі традиційні інфекційні вогнища (носоглотка, нирки, жовчний міхур тощо) та за показаннями виконували посів крові на стерильність. Для виявлення НП проявів СЧВ хворі заповнювали просту анкету, що складається з двох частин (неврологічної та психіатричної) [165, Додаток В]. Під час розрахунку індексу активності захворювання SLEDAI-2K враховували прояви, присутні на момент огляду або протягом 30 днів напередодні візиту [232].

Таблиця 2.2

## Процедури дослідження, що проводились на окремих візитах хворим на СЧВ

Процедури дослідження	Первинне звернення	Спостереження
Тривалість спостереження, місяці	0	2-12
Отримання письмової інформованої згоди	*	
Відповідність критеріям включення/невключення	*	
Реєстрація скарг	*	*
Збір анамнезу захворювання	*	
Об'єктивне (фізикальне) обстеження	*	*
Визначення індексу активності SLEDAI-2K	*	*
Визначення індексу пошкодження SLICC/ACR DI	*	*
Заповнення анкети для виявлення НП проявів СЧВ	*	
Лабораторні дослідження <sup>1</sup> : - загальний аналіз крові з ШОЕ - загальний аналіз сечі, за показаннями добова протеїнурія - біохімічний аналіз крові (глюкоза, загальний білок та його фракції, загальний білірубін, креатинін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансферазата, за потреби електроліти та інші показники) - сироватковий рівень СРБ - сироваткові рівні компонентів комплементу С3, С4 - аналіз крові на антинуклеарні антитіла, вовчаків аутоантитіла - сироваткові рівні вчСРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, АТ-СРБ, прокальцитоніну, пресепсину	*	*
Інструментальні дослідження (за показаннями): електрокардіографія, ехокардіографія, рентгенографія/КТ органів грудної порожнини, рентгенографія суглобів, УЗД/КТ органів черевної порожнини, капіляроскопія нігтьового ложа, МРТ головного мозку, біопсія нирки	*	*
Консультації суміжних спеціалістів (за показаннями): дерматолога, нефролога, гематолога, ортопеда-травматолога, хірурга, невролога, кардіолога, пульмонолога, ендокринолога, психіатра, офтальмолога та ін.	*	*
Призначення лікування <sup>2</sup>	*	
Оцінка досягнення клінічно значущого покращання		*
Оцінка правильності приймання препарату		*
Виявлення та реєстрація можливих побічних ефектів		*

Примітки. <sup>1</sup> Допускалося використання даних, отриманих протягом останніх 30 днів (у відповідності з часовими рамками розрахунку індексу SLEDAI-2K), якщо клінічний стан хворого залишався стабільним;

<sup>2</sup> Корекцію поточної схеми лікування (у т.ч. зміну дози ГК) починали після забору крові і сечі.

У 79 хворих та 17 практично здорових осіб (група контролю) додатково до основних процедур дослідження проводили забір крові для визначення лабораторних показників, які характеризують окремі компоненти запального синдрому (сироваткові рівні вчСРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, АТ-СРБ). Для лабораторного виключення клінічно неочевидних інфекцій визначали також сироваткові рівні прокальцитоніну та пресепсину [95, 107]. Забір 5 мл венозної крові проводився вранці натще у вакуумні пробірки з активатором згортання і гелем з наступним центрифугуванням зі швидкістю 2000 обертів/хвилину протягом 15 хвилин. Відокремлені зразки сироватки крові зберігали у пробірках типу Еппендорф при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  до моменту подальшого транспортування в лабораторію. Заморожені зразки сироватки крові транспортували згідно протоколів транспортування біоматеріалів зі збереженням температурного режиму. Визначення додаткових лабораторних показників проводилось на базі клініко-діагностичної лабораторії КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва».

При первинному зверненні всім хворим було призначено клінічно обґрунтовану терапію СЧВ відповідно до поточних рекомендацій [46, 47, 89, 90]. На повторний візит протягом року з'явився 101 зі 138 пацієнтів. На візиті спостереження (через 2-12 місяців), окрім традиційних клініко-лабораторних показників, оцінювали зміну індексу активності захворювання SLEDAI-2K [98]. Клінічно значущим покращанням вважали зменшення індексу SLEDAI-2K на  $\geq 4$  бали і/або досягнення низької активності СЧВ (індекс SLEDAI-2K  $\leq 4$  бали) [94].

У роботі використовували такі методи дослідження:

#### 1. Клінічні:

- демографічні дані (вік, стать, національність);
- анамнестичні дані (дата появи перших симптомів СЧВ, дата встановлення діагнозу СЧВ, зміст медикаментозної терапії – препарати, дозування);
- клінічні дані: відповідність критеріям EULAR/ACR 2019 р. [32], кількісна і якісна оцінка залучення різних органів і систем (шкіри та її придатків, слизових оболонок, опорно-рухового апарату, нирок, легень, серця, нервової системи, судин, серозних оболонок, системи мононуклеарних фагоцитів, синдром

Шегрена, антифосфоліпідний синдром), супутні захворювання, кількість вагітностей, кількість пологів;

- розрахункові дані: розрахунок індексів активності (SLEDAI-2K) [98, Додаток Б] та ушкодження (SLICC/ACR DI) [97];
- опитувальник для виявлення НП проявів у хворих на СЧВ [165, Додаток В];
- консультації суміжних спеціалістів (за показаннями): дерматолога, нефролога, гематолога, ортопеда-травматолога, хірурга, невролога, кардіолога, пульмонолога, ендокринолога, психіатра, офтальмолога та ін.

## 2. Лабораторні:

- загальноклінічні показники: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (креатинін з розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ [141], глюкоза, загальний білок та його фракції, загальний білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, за потреби електроліти та інші біохімічні показники, добова протеїнурія);
- традиційні маркери запалення: ШОЕ (метод Вестергрена), СРБ (латексний турбідиметричний метод, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія);
- імунологічні показники: АНА (позитивним результатом вважали титр  $\geq 1:80$  відповідно до критеріїв EULAR/ACR 2019 [32], визначені методом непрямої імуофлюоресценції з використанням тест-систем EUROIMMUN, Німеччина), АТ до дс-ДНК, Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, хроматину, АФЛ-АТ, включаючи імуноглобуліни G (IgG) та імуноглобуліни M (IgM) до кардіоліпіну та  $\beta 2$ -глікопротеїну (усі визначені ферментним імуносорбентним аналізом (ELISA), EUROIMMUN, Німеччина) і вовчаковий антикоагулянт (визначено коагуляційним методом, Siemens, Німеччина), компоненти комплементу C3, C4 (імуотурбідиметричний метод, Roche Diagnostics, Швейцарія);
- додаткові лабораторні показники, визначені методом ELISA у хворих на СЧВ та у здорових осіб контрольної групи: вчСРБ (з використанням тест-систем фірми DRG International Inc., США), ІЛ-6, ІЛ-10 (DemeditecDiagnosticsGmbH, Німеччина), АТ-СРБ (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай), прокальцитонін (Monobind Inc., США), пресепсин (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай).

### 3. Інструментальні (за показаннями):

- електрокардіографія, ехокардіографія, рентгенографія/КТ органів грудної порожнини, рентгенографія/УЗД суглобів, УЗД/КТ органів черевної порожнини, капіляроскопія нігтьового ложа, МРТ головного мозку, біопсія нирки.

## 2.5. Статистичні методи обробки результатів

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензійних програм «IBM SPSS Statistics Base v.22 for Windows», «EZR версія 1.61». Для представлення якісних даних розраховували абсолютні значення (n), частоту (%) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Кількісні показники представляли у вигляді середніх значень із середньоквадратичним відхиленням ( $M \pm SD$ ) при нормальному розподілі значень або у вигляді медіани та першого і третього кватилей ( $Me (QI-QIII)$ ) при розподілі значень, що відрізнявся від нормального. Для перевірки розподілу кількісних показників на нормальність використовували критерій Шапіро-Уїлка.

Для оцінки значущості різниці середніх та медіанних значень в досліджуваних групах використовували параметричний критерій Ст'юдента та непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Для визначення відповідності (узгодженості чи відмінності) розподілу показників (частоти виявлення) у досліджуваних групах використовували критерій  $\chi^2$ -квадрат (з урахуванням поправки на неперервність – поправки Йейтса). Для множинного порівняння якісних і кількісних ознак використовували критерій  $\chi^2$ -квадрат та критерій Крускала-Уолліса, відповідно. Для з'ясування тісноти взаємозв'язку між показниками двох вибірок визначали показники рангової кореляції Спірмена та лінійної кореляції Пірсона. Відмінність між групами вважали вірогідною при досягненні значення  $p < 0,05$ .

З метою прогнозування бінарної вихідної ознаки за впливом факторних змінних застосовували метод побудови та аналізу однофакторних та багатофакторних моделей логістичної регресії. З метою кількісної оцінки ефективності діагностичного тесту (розрахунок чутливості, специфічності, прогностичності позитивного і негативного результату тесту) виконували метод побудови і порівняння кривих операційних характеристик (ROC-кривих) з оцінкою площі під кривою (Area under curve, AUC) [2].

### РОЗДІЛ 3

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ТРАДИЦІЙНИМИ ЛАБОРАТОРНИМИ МАРКЕРАМИ ЗАПАЛЕННЯ, СПЕКТРОМ АУТОАНТИТІЛ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

### 3.1. Демографічні особливості клінічних проявів, рівнів маркерів запалення та спектру аутоантитіл у хворих на системний червоний вовчак

Характеристику хворих на СЧВ за основними анамнестичними, демографічними та клінічними показниками залежно від статі представлено у таблиці 3.1. Співвідношення жінок і чоловіків у обстеженій когорті становило 7,1:1. При цьому найбільше відношення частки жінок до чоловіків спостерігалось у групі з віком дебюту СЧВ від 19 до 44 років – 12:1, тоді як серед хворих з дебютом захворювання у віці  $\leq 18$  років та  $\geq 45$  років співвідношення жінок і чоловіків було приблизно однаковим (3,3:1 і 4,2:1 відповідно). Представники обох статей статистично не відрізнялись за віком на момент дебюту СЧВ та тривалістю захворювання, проте вік чоловіків на момент звернення був достовірно меншим порівняно з жінками. Частота застосування ГК та імуносупресивних препаратів на момент звернення у пацієнтів різної статі була співставною. Середня добова доза пероральних ГК по преднізолону на час обстеження також не відрізнялась: 10 (7,5-15) мг у жінок і 12,5 (10-20) мг у чоловіків ( $p=0,130$ ).

Таблиця 3.1

Характеристика хворих на СЧВ за основними анамнестичними, демографічними та клінічними показниками залежно від статі

Показники	Жінки	Чоловіки	p
Кількість спостережень, n (%)	382 (87,6)	54 (12,4)	<b>&lt;0,001</b>
Вік дебюту $\leq 18$ років, n (%)	43 (17,4)	13 (36,1)	<b>0,028</b>
Вік дебюту 19-44 роки, n (%)	156 (65,6)	13 (36,1)	<b>0,002</b>
Вік дебюту $\geq 45$ років, n (%)	42 (17,0)	10 (27,8)	0,212
Вік на момент звернення, роки*	39 (28-49)	29 (21-51)	<b>0,012</b>
Вік на момент дебюту, роки*	30 (21-40)	25 (17-47)	0,329



Продовження таблиці 3.1

Показники	Жінки	Чоловіки	p
Тривалість захворювання, міс*	60 (24-125)	48 (10-96)	0,109
Лікування на момент звернення, n (%)			
- пероральні ГК	224 (58,6)	36 (66,7)	0,290
- гідроксихлорохін	207 (54,2)	32 (59,3)	0,583
- циклофосфамід	8 (2,1)	2 (3,7)	0,810
- азатіоприн	5 (1,3)	4 (7,4)	0,059
- метотрексат	8 (2,1)	2 (3,7)	0,810
- мофетилу мікофенолат	3 (0,8)	0 (0,0)	0,834
Примітка. *дані представлено у вигляді Me (QI-QIII).			

Згідно отриманих нами результатів (табл. 3.2) особливостей ураження шкіри у чоловіків порівняно з жінками виявлено не було. Хоча частота еритематозного висипу на обличчі у вигляді метелика та дискоїдного висипу у чоловіків була дещо нижчою, ця відмінність не досягла статистичної значущості. Проте спостерігалась значуща відмінність частоти ураження придатків шкіри між групами: у хворих на СЧВ чоловічої статі алопеція зустрічалась достовірно рідше (18,0%) порівняно з жінками (33,0%,  $p=0,036$ ). Частота ураження слизових оболонок у чоловіків і жінок з СЧВ суттєво не відрізнялась. Водночас чоловіки із СЧВ достовірно рідше мали синдром Шегрена (0%), ніж жінки (8,0%,  $p=0,023$ ).

Таблиця 3.2

## Клінічні та лабораторні прояви СЧВ у хворих різної статі

Клінічний домен	Жінки		Чоловіки		p
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
Шкірні прояви	218	68,3 (63,1-73,3)	28	57,1 (42,8-70,9)	0,175
Еритема-«метелик»	119	37,4 (32,2-42,8)	14	28,6 (16,6-42,3)	0,290
Дискоїдний висип	12	3,8 (2,0-6,2)	0	0,0 (0,0-3,9)	0,251
Фотосенсибілізація	29	9,1 (6,2-12,5)	5	10,4 (3,3-20,8)	0,984
Алопеція	105	33,0 (28,0-38,3)	9	18,0 (8,5-30,1)	<b>0,036</b>
Ураження слизових оболонок	102	32,0 (27,0-37,2)	22	44,9 (31,0-59,2)	0,115

Продовження таблиці 3.2

Клінічний домен	Жінки		Чоловіки		p
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
Ураження опорно-рухового апарату	281	87,8 (84,0-91,2)	44	88,0 (77,4-95,6)	0,849
Артралгії	128	40,0 (34,7-45,4)	11	22,0 (11,5-34,7)	<b>0,016</b>
Плеврит	69	21,6 (17,3-26,3)	18	36,7 (23,6-50,9)	<b>0,044</b>
Перикардит	84	26,3 (21,7-31,3)	11	22,4 (11,8-35,4)	0,682
Ураження нирок	141	44,3 (38,9-49,8)	27	55,1 (40,8-69,0)	0,212
Нефротичний синдром	13	4,1 (2,2-6,5)	7	14,3 (5,8-25,7)	<b>0,032</b>
Ураження нервової системи	95	29,6 (24,7-34,7)	6	12,0 (4,4-22,6)	<b>0,007</b>
Лімфаденопатія	165	51,7 (46,2-57,2)	29	59,2 (44,9-72,7)	0,413
Синдром Рейно	89	29,8 (24,7-35,1)	8	16,0 (7,1-27,6)	<b>0,050</b>
Сітчасте ліведо	41	12,9 (9,4-16,8)	5	8,5 (2,2-18,4)	0,523
Тромбоз артерій/вен	13	7,5 (4,1-11,9)	4	16,0 (4,1-33,6)	0,348
Трофічні виразки	11	3,5 (1,7-5,7)	7	14,3 (5,8-25,7)	<b>0,019</b>
Антифосфоліпідний синдром	27	9,2 (6,2-12,8)	5	10,9 (3,5-21,7)	0,936
Ураження легень	136	42,6 (37,3-48,1)	27	55,1 (40,8-69,0)	0,140
Ураження серця	192	60,2 (54,8-65,5)	34	69,4 (55,5-81,7)	0,276
Гематологічні прояви	91	74,6 (66,4-82,0)	16	76,2 (54,8-92,2)	0,905
Гемолітична анемія	56	50,0 (40,7-59,3)	18	69,2 (49,5-85,8)	0,116
Лейкопенія	58	53,2 (43,7-62,6)	13	65,0 (41,9-84,9)	0,461
Тромбоцитопенія	37	34,3 (25,5-43,5)	8	38,1 (18,0-60,7)	0,928
Лихоманка	91	29,5 (24,6-34,8)	15	31,9 (19,2-46,2)	0,873
Схуднення	48	17,1 (12,9-21,7)	5	10,9 (3,5-21,7)	0,374
Синдром Шегрена	23	8,0 (5,1-11,4)	0	0,0 (0,0-4,0)	<b>0,023</b>

Не виявлено статевих відмінностей щодо частоти ураження опорно-рухового апарату загалом, хоча частота артралгій у чоловіків була вдвічі нижчою (22,0%), ніж у жінок (40,0%,  $p=0,016$ ). Частота і спектр ураження системи мононуклеарних фагоцитів, серця, легень у чоловіків і жінок суттєво не відрізнялись. Частота ураження нирок у чоловіків із СЧВ була дещо вищою (55,1%) порівняно з жінками (44,3%), проте відмінність не була статистично значущою ( $p=0,212$ ). Водночас

нефрит з нефротичним синдромом більше ніж втричі частіше спостерігався у хворих на СЧВ чоловічої статі (14,3%) порівняно з жінками (4,1%,  $p=0,032$ ).

Виявлено також відмінність у частоті ураження серозних оболонок. Так, у чоловіків достовірно частіше, ніж у жінок, виявляли плеврит (36,7% порівняно з 21,6%,  $p=0,044$ ). Водночас частота розвитку перикардиту у осіб різної статі не відрізнялась. Ураження нервової системи у чоловіків спостерігалось більше ніж вдвічі рідше (12,0%), ніж у жінок (29,6%,  $p=0,007$ ). Статевих відмінностей у частоті розвитку васкуліту, сітчастого ліведа, тромбозу артерій і вен виявлено не було. Проте у чоловіків із СЧВ втричі частіше порівняно з жінками спостерігались трофічні виразки (14,3% проти 3,5%,  $p=0,019$ ). Натомість синдром Рейно у чоловіків спостерігався достовірно рідше, ніж у жінок (16,0% та 29,8% відповідно,  $p=0,05$ ). Антифосфоліпідний синдром та конституційні симптоми (лихоманка, схуднення) зустрічались з однаковою частотою у хворих обох статей. Частота гематологічних проявів (гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) також була приблизно однаковою у чоловіків і жінок.

Не спостерігалось статевих відмінностей щодо індексу активності SLEDAI-2K та індексу пошкодження SLICC/ACR DI (табл. 3.3). Статистично значущих відмінностей між середніми значеннями ШОЕ і СРБ, рівнів комплементу С3 і С4 у чоловіків і жінок знайдено не було.

Таблиця 3.3

Рівень запальних маркерів та величини індексів активності і пошкодження СЧВ залежно від статі

Показник	Жінки	Чоловіки	p
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
СРБ, мг/л	6 (0-24)	10 (0-28)	0,556
ШОЕ, мм/год	22 (11-43)	23 (11-40)	0,742
С3, г/л	0,78 (0,58-1,05)	0,87 (0,53-0,24)	0,646
С4, г/л	0,12 (0,08-0,21)	0,10 (0,05-0,24)	0,438
SLEDAI-2K, бали	11 (6-17)	10 (6-16)	0,820
SLICC/ACR DI, бали	1 (0-2)	1 (0-2)	0,844

Цікаво, що у хворих на СЧВ чоловічої статі достовірно рідше, ніж у жінок, виявляли АТ-Ro/SSA (23,1% і 58,5% відповідно,  $p=0,033$ ) (табл. 3.4). Статистичних відмінностей між групами щодо позитивності за іншими специфічними аутоантитілами (АТ-дсДНК, -Sm, -La/SSB, -RNP, хроматину, АФЛ-АТ) виявлено не було.

Таблиця 3.4

## Частота виявлення аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від статі

Показник	Жінки		Чоловіки		p
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
АТ-дсДНК	147	66,8 (60,5-72,9)	21	56,8 (40,2-72,6)	0,323
АТ-Sm	22	25,3 (16,7-35,0)	3	20,0 (3,4-45,5)	0,905
АТ-Ro/SSA	55	58,5 (48,3-68,4)	3	23,1 (3,9-51,8)	<b>0,033</b>
АТ-La/SSB	21	26,9 (17,6-37,4)	1	9,1 (0,0-35,9)	0,325
АТ-RNP	24	40,0 (27,8-52,8)	5	55,6 (19,4-88,5)	0,605
АТ до хроматину	35	50,7 (38,8-62,6)	9	81,8 (50,9-98,9)	0,095
АФЛ-АТ	25	51,0 (36,8-65,1)	4	66,7 (17,4-99,2)	0,773

З метою вивчення клініко-лабораторних особливостей СЧВ залежно від віку на момент дебюту захворювання було сформовано 3 групи хворих: I – вік на момент дебюту СЧВ  $\leq 18$  років ( $n=52$ ; 20,2%), II – дебют СЧВ у віці 19-44 роки ( $n=161$ ; 62,4%), III – дебют захворювання у віці  $\geq 45$  років ( $n=45$ ; 17,4%).

Еритематозний висип на обличчі у вигляді метелика спостерігався достовірно частіше у хворих з дебютом СЧВ у дитячому (40,4%) та дорослому віці (34,4%) порівняно з пізнім дебютом СЧВ (15,6%;  $p=0,04$  і  $0,05$ , відповідно) (табл. 3.5). Частота дискоїдного висипу та фотосенсибілізації між групами суттєво не відрізнялася. Дебют СЧВ у дорослому віці асоціювався з більшою частотою алопеції (38,8%) порівняно з ювенільним СЧВ (19,2%;  $p=0,04$ ). Крім того, у хворих з дебютом СЧВ у віці 19-44 роки найчастіше спостерігалась лімфаденопатія (56,3%), тоді як серед хворих з пізнім дебютом СЧВ частка хворих з лімфаденопатіями становила лише 25,0% ( $p=0,001$ ). Також виявлено статистичну відмінність частоти ураження нирок між групами: у хворих з дебютом СЧВ у дитячому та дорослому віці частота люпус-нефриту була вищою (55,8% та 49,4%, відповідно), ніж у хворих з пізнім дебютом

СЧВ (23,8%;  $p=0,012$  та  $0,014$ , відповідно). При цьому частота нефротичного синдрому між групами суттєво не відрізнялася ( $p=0,224$ ). Серозити достовірно частіше спостерігались у хворих з дебютом СЧВ у старшому (54,5%) та дорослому віці (43,8%), ніж при ювенільному СЧВ (23,1%;  $p=0,011$  та  $0,034$ , відповідно). Хоча вторинний синдром Шегрена частіше спостерігався у пацієнтів з дебютом захворювання у дорослому (7,6%) і старшому (7,3%) віці порівняно з ювенільним СЧВ (0,0%), різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,157$ ). Не виявлено відмінностей між групами щодо частоти ураження слизових оболонок, суглобів, судин, легень, нервової системи, гематологічних проявів, конституційних симптомів.

Таблиця 3.5

## Клінічні прояви у хворих на СЧВ різних вікових категорій дебюту захворювання

Клінічний домен	≤18 років (n=52)		19-44 роки (n=161)		≥45 років (n=45)		p*
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
Шкірні прояви	38	73,1 (60,0-84,4)	99	61,5 (53,9-68,8)	29	64,4 (49,6-78,0)	0,317
Еритема-«метелик»	21	40,4 (27,3-54,2) <sup>#</sup>	55	34,4 (27,2-41,9) <sup>#</sup>	7	15,6 (6,4-27,8)	<b>0,022</b>
Дискоїдний висип	3	5,8 (1,1-13,9)	6	3,7 (1,4-7,2)	2	4,5 (0,4-12,9)	0,815
Фотодерматит	7	13,5 (1,1-13,9)	12	7,6 (4,0-12,2)	3	6,8 (1,3-16,3)	0,381
Алопеція	10	19,2 (9,6-31,2) <sup>§</sup>	62	38,8 (31,4-46,4)	10	22,7 (11,4-36,5)	<b>0,011</b>
Ураження слизових оболонок	21	40,4 (27,3-54,2)	53	33,1 (26,1-40,6)	13	29,5 (16,8-44,1)	0,499
Артрит	26	50,0 (36,3-63,7)	90	56,3 (48,5-63,8)	22	50,0 (35,0-65,0)	0,624
Серозит	12	23,1 (12,5-35,7) <sup>§#</sup>	70	43,8 (36,2-51,5)	24	54,5 (39,4-69,2)	<b>0,005</b>
Нефрит	29	55,8 (41,9-69,2) <sup>#</sup>	79	49,4 (41,7-57,1) <sup>#</sup>	10	23,8 (12,0-38,1)	<b>0,004</b>
Нефротичний синдром	5	9,6 (3,1-19,3)	7	4,4 (1,8-8,1)	1	2,4 (0,6-9,4)	0,224
НП прояви	16	30,8 (18,8-44,2)	35	21,9 (15,8-28,6)	9	20,5 (9,7-33,9)	0,369
Лімфаденопатія	23	44,2 (30,8-58,1)	90	56,3 (48,5-63,8) <sup>#</sup>	11	25,0 (13,2-39,1)	<b>&lt;0,001</b>
Васкуліт	26	50,0 (36,3-63,7)	80	50,0 (42,3-57,7)	20	45,5 (30,8-60,6)	0,860
Пульмоніт	9	17,3 (8,2-29,0)	33	20,8 (14,8-27,4)	12	27,9 (15,4-42,5)	0,439
Гематологічні прояви	15	65,2 (43,9-83,8)	40	80,0 (67,6-90,0)	6	54,5 (22,6-84,6)	0,149

Продовження таблиці 3.5

Клінічний домен	≤18 років (n=52)		19-44 роки (n=161)		≥45 років (n=45)		p*
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
Анемія	10	43,5 (23,3-64,9)	32	68,1 (53,8-80,8)	6	50,0 (20,3-79,7)	0,118
Лейкопенія	12	54,4 (32,7-75,5)	23	50,0 (35,4-64,6)	5	45,5 (15,4-77,4)	0,878
Тромбоцитопенія	4	19,0 (4,9-39,5)	20	43,5 (29,3-58,3)	2	18,2 (1,1-49,1)	0,074
Конституційні симптоми	10	19,6 (9,8-31,8)	53	34,6 (27,3-42,3)	15	34,1 (20,6-49,0)	0,124
Синдром Шегрена	0	0,0 (0,0-4,1)	10	7,6 (3,7-12,8)	3	7,3 (1,3-17,5)	0,157

Примітки. \*відмінність між 3-ма групами;  
# достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з дебютом СЧВ у віці ≥45 років;  
§ достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з дебютом СЧВ у віці 19-44 роки.

Значення індексів активності SLEDAI-2K та пошкодження SLICC/ACR DI статистично не відрізнялись між групами (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Індекси активності та пошкодження СЧВ залежно від віку на момент дебюту захворювання

Показник	≤18 років (n=52)	19-44 роки (n=161)	≥45 років (n=45)	p*
	Me (QI-QIII)	Me (QI-QIII)	Me (QI-QIII)	
SLEDAI-2K, бали	10 (6-16)	12 (6-16)	8 (4-14)	0,081
SLICC/ACR DI, бали	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,255

Примітки. \* відмінність між 3-ма групами.

Серед специфічних аутоантитіл звертає на себе увагу достовірно частіше виявлення АТ-дсДНК у хворих з дебютом СЧВ у дитячому (68,6%) та дорослому віці (70,1%) порівняно з пізнім дебютом (31,3%) (p=0,016 та 0,001, відповідно). Статистичних відмінностей між групами щодо позитивності за іншими антитілами (до антигену Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, хроматину, АФЛ-АТ) виявлено не було (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Профіль аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від віку на момент дебюту захворювання

Показник	≤18 років (n=52)		19-44 роки (n=161)		≥45 років (n=45)		p
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
АТ-дсДНК	24	68,6 (51,8-83,1) <sup>#</sup>	75	70,1 (61,0-78,4) <sup>#</sup>	10	31,3 (16,1-48,8)	<0,001*
АТ-Sm	3	23,1 (3,9-51,8)	7	22,6 (9,4-39,4)	1	11,1 (0,0-43,9)	0,735
АТ-Ro/SSA	5	41,7 (14,0-72,6)	19	54,3 (37,3-70,8)	5	50,0 (17,2-82,8)	0,751
АТ-La/SSB	1	10,0 (0,0-39,5)	5	18,5 (6,0-35,9)	1	12,5 (0,0-49,4)	0,790
АТ-RNP	2	25,0 (1,1-65,4)	9	37,5 (18,8-58,4)	3	42,9 (6,2-85,2)	0,746
АТ до хроматину	5	71,4 (26,8-99,0)	10	62,5 (36,2-85,4)	3	50,0 (6,6-93,4)	0,729
АФЛ-АТ	2	40,0 (0,4-93,1)	10	62,5 (36,2-85,4)	4	80,0 (21,8-100)	0,426

Примітки. \*достовірна відмінність (p<0,05) між трьома групами;  
<sup>#</sup> достовірна відмінність порівняно з дебютом СЧВ у віці ≥45 років.

Отже, результати нашого дослідження підтверджують існування статевих та вікових відмінностей у клініко-лабораторних проявах СЧВ. Попри переважання серед хворих на СЧВ осіб жіночої статі, у чоловіків частіше спостерігаються такі тяжкі прояви захворювання, як ураження нирок з нефротичним синдромом, ураження серозних оболонок у вигляді плевриту, трофічні виразки. Натомість частота алопеції, артралгій, синдрому Рейно, ураження нервової системи, синдрому Шегрена у чоловіків є нижчою, ніж у жінок. Не спостерігалось статевих відмінностей щодо індексу активності SLEDAI-2K та значень ШОЕ і СРБ. Позитивність за АТ-Ro/SSA у чоловіків із СЧВ спостерігається рідше, ніж у жінок. Причини таких статевих відмінностей потребують подальшого вивчення. У хворих з дебютом СЧВ у дитячому та дорослому віці частіше спостерігаються еритема у вигляді метелика, ураження нирок та позитивність за АТ-дсДНК. Для хворих з дебютом СЧВ у віці 19-44 років характерні більша частота алопеції та лімфаденопатії. У хворих з ювенільним СЧВ рідше спостерігаються серозити порівняно з іншими віковими групами. Значення індексів активності SLEDAI-2K у різних вікових груп дебюту захворювання статистично не відрізнялись.

### 3.2. Взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, спектром аутоантитіл та клінічними характеристиками хворих на системний червоний вовчак

Значення традиційних лабораторних маркерів запалення (ШОЕ, СРБ) у обстежених хворих наведено у таблиці 3.8. Підвищеними результатами вважали показники, що перевищують медіанні значення: СРБ  $\geq 6$  мг/л, ШОЕ  $\geq 22$  мм/год. Як видно з таблиці, дещо більше половини обстежених хворих мали підвищені рівні ШОЕ (52,4%) та СРБ (51,5%).

Таблиця 3.8

#### Рівні традиційних лабораторних маркерів запалення у хворих на СЧВ

Показник	Число обстежених	Значення Ме (QI-QIII)	Частота підвищених результатів, n (%)
СРБ, мг/л	262	6 (0-24)	145 (51,5)
ШОЕ, мм/год	368	22 (11-41)	193 (52,4)

Під час порівняння рівнів маркерів запалення у хворих різних вікових категорій (табл. 3.9) виявлено, що рівень СРБ у пацієнтів старшого віку ( $\geq 50$  років) був достовірно вищим (11,9 (2,3-40,5) мг/л), ніж у пацієнтів віком 18-25 років (2,4 (0,0-12,0) мг/л,  $p=0,015$ ). Натомість активність захворювання у старших пацієнтів з СЧВ була нижчою (індекс SLEDAI-2K 8 (4-14) балів) порівняно з хворими віком 26-49 років (11 (6-16) балів,  $p=0,026$ ). Значення ШОЕ та індексу пошкодження SLICC/ACR DI статистично не відрізнялись між різними віковими групами.

Таблиця 3.9

#### Запальні маркери, індекси активності та пошкодження СЧВ залежно від віку хворих на момент включення у дослідження

Показник	18-25 років (n=97)	26-49 років (n=234)	$\geq 50$ років (n=105)	p
	Ме (QI-QIII)	Ме (QI-QIII)	Ме (QI-QIII)	
ШОЕ, мм/год	22 (10-40)	20 (10-41)	24 (16-38)	0,410
СРБ, мг/л	2,4 (0,0-12,0) <sup>#</sup>	6,0 (0,0-18,7)	11,9 (2,3-40,5)	<b>0,015*</b>
SLEDAI-2K, бали	10 (6-16)	11 (6-16) <sup>#</sup>	8 (4-14)	<b>0,026*</b>
SLICC/ACR DI, бали	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,074

Примітки. \*достовірна відмінність ( $p<0,05$ ) між 3-ма групами;  
<sup>#</sup> достовірна відмінність ( $p<0,05$ ) порівняно з віком  $\geq 50$  років.



Залежність рівня СРБ від віку обстежених хворих було підтверджено результатами кореляційного аналізу ( $r=0,205$ ,  $p<0,01$ ) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Кореляційні зв'язки між традиційними маркерами запалення та віком хворих на момент включення у дослідження

Показник	Коефіцієнт кореляції	p
ШОЕ	0,001	>0,05
СРБ	0,205	<0,01

Було виявлено достовірно вищі рівні СРБ та ШОЕ у хворих з серозитами (18 (0-96) мг/л, 27 (16-52) мм/год, відповідно) порівняно з хворими без ураження серозних оболонок (5 (0-13) мг/л, 19 (10-35) мм/год, відповідно,  $p<0,001$ ) (табл. 3.11). При цьому у хворих з плевритом реєструвались підвищені значення обох цих показників, а у хворих з перикардитом лише СРБ був достовірно підвищеним. Крім того, спостерігалась асоціація підвищеного рівня СРБ із ураженням слизових оболонок (12 (0-48) проти 6 (0-19) мг/л,  $p=0,028$ ). Натомість у хворих з ураженням шкіри рівень СРБ був нижчим (3 (0-13) мг/л), ніж у хворих без шкірних проявів (12 (1-24) мг/л;  $p=0,001$ ). Асоціації рівня СРБ із частотою м'язово-скелетних проявів у нашій когорті не спостерігалось, проте рівні ШОЕ у хворих з артритами були достовірно вищими (24 (12-43) мм/год проти 20 (10-35) мм/год,  $p=0,032$ ). Виявлено також вищий рівень ШОЕ у хворих з ураженням нирок (27 (12-50) мм/год проти 21 (10-35) мм/год,  $p=0,009$ ), системи мононуклеарних фагоцитів (25 (12-47) мм/год проти 20 (11-35) мм/год,  $p=0,015$ ), серця (24 (11-48) мм/год проти 21 (11-32) мм/год,  $p=0,017$ ) та пульмонітом (35 (17-64) мм/год проти 21 (11-36) мм/год,  $p<0,001$ ). Ураження нервової системи загалом та ЦНС зокрема супроводжувалось достовірно нижчими рівнями СРБ (1 (0-11) мг/л проти 9 (0-24) мг/л,  $p<0,001$ ). Хворі з лихоманкою та/або схудненням мали вищі рівні ШОЕ, ніж пацієнти без конституційних симптомів. У хворих з синдромом Шегрена спостерігались втричі вищі рівні СРБ (19 (6-96) мг/л проти 6 (0-24) мг/л,  $p=0,019$ ) порівняно з пацієнтами без сухого синдрому. Виявлено також вищі рівні СРБ та ШОЕ у хворих з анемією порівняно з пацієнтами з

нормальним рівнем гемоглобіну. Позитивність за АТ-Ro/SSA супроводжувалась достовірно вищим рівнем ШОЕ (27 (13-37) мм/год) порівняно з хворими, у яких ці АТ не виявлялись (17 (10-28) мм/год,  $p=0,025$ ). Асоціації підвищення традиційних маркерів запалення з позитивністю за іншими аутоантитілами (АТ-дсДНК, -Sm, -La/SSB, -RNP, хроматину, АФЛ-АТ) виявлено не було.

Таблиця 3.11

Рівні традиційних маркерів запалення у хворих на СЧВ з різними клінічними та імунологічними проявами захворювання

Клінічна ознака	СРБ, мг/л Ме (Q1-Q3)			ШОЕ, мм/год Ме (Q1-Q3)		
	Наявна ознака	Відсутня ознака	$p^*$	Наявна ознака	Відсутня ознака	$p^\#$
Шкірні прояви	3 (0-13)	12 (1-24)	<b>0,001</b>	22 (11-43)	22 (12-35)	0,518
Ураження слизових оболонок	12 (0-48)	6 (0-19)	<b>0,028</b>	27 (11-41)	21 (11-38)	0,155
Артрит	6 (0-14)	6 (0-28)	0,478	24 (12-43)	20 (10-35)	<b>0,032</b>
Серозит	18 (0-96)	5 (0-13)	<b>&lt;0,001</b>	27 (16-52)	19 (10-35)	<b>&lt;0,001</b>
Плеврит	15 (0-96)	6 (0-20)	<b>0,035</b>	30 (18-57)	20 (10-35)	<b>&lt;0,001</b>
Перикардит	24 (6-96)	5 (0-14)	<b>&lt;0,001</b>	23 (13-45)	22 (10-40)	0,222
Ураження нирок	6 (0-18)	6 (0-24)	0,390	27 (12-50)	21 (10-35)	<b>0,009</b>
Ураження СМФ	6 (0-24)	6 (0-24)	0,898	25 (12-47)	20 (11-35)	<b>0,015</b>
Ураження судин	6 (0-18)	7 (0-24)	0,143	22 (11-41)	22 (11-40)	0,595
Ураження серця	6 (0-48)	6 (1-18)	0,425	24 (11-48)	21 (11-32)	<b>0,017</b>
Пульмоніт	6 (0-24)	6 (0-24)	0,337	35 (17-64)	21 (11-36)	<b>&lt;0,001</b>
Ураження нервової система	1 (0-11)	9 (0-24)	<b>&lt;0,001</b>	20 (9-35)	22 (11-43)	0,076
Ураження ЦНС	0 (0-6)	8 (0-24)	<b>&lt;0,001</b>	21 (10-36)	22 (11-41)	0,204
Ураження ПНС	7 (0-12)	6 (0-24)	0,820	23 (12-34)	22 (11-41)	0,663
Лихоманка	3 (0-18)	6 (0-24)	0,137	35 (18-69)	20 (10-34)	<b>&lt;0,001</b>
Схуднення	8 (0-23)	6 (0-24)	0,997	27 (12-65)	21 (10-35)	<b>0,017</b>
Синдром Шегрена	19 (6-96)	6 (0-24)	<b>0,019</b>	29 (20-39)	22 (11-37)	0,215

Продовження таблиці 3.11

Клінічна ознака	СРБ, мг/л Me (Q1-QIII)			ШОЕ, мм/год Me (Q1-QIII)		
	Наявна ознака	Відсутня ознака	p*	Наявна ознака	Відсутня ознака	p <sup>#</sup>
Антифосфоліпідний синдром	6 (2-18)	6 (0-29)	0,670	20 (10-35)	22 (11-38)	0,464
Анемія	6 (5-18)	5 (1-11)	<b>0,023</b>	34 (22-59)	16 (10-25)	<b>&lt;0,001</b>
Лейкопенія	6 (4-12)	6 (1-12)	0,678	25 (14-40)	18 (11-33)	0,180
Тромбоцитопенія	13 (6-19)	6 (1-12)	0,143	22 (19-38)	20 (11-35)	0,273
Гіпокомплементемія	6 (5-12)	8 (6-15)	0,337	16 (12-25)	17 (6-29)	0,664
АТ-дсДНК	6 (1-24)	11 (1-24)	0,474	17 (10-30)	23 (11-35)	0,112
АТ-Sm	6 (5-18)	5 (1-12)	0,078	25 (12-33)	18 (10-35)	0,567
АТ-Ro/SSA	6 (3-21)	5 (1-12)	0,123	27 (13-37)	17 (10-28)	<b>0,025</b>
АТ-La/SSB	6 (1-12)	6 (1-13)	0,870	20 (10-41)	19 (12-32)	0,910
АТ-RNP	7 (4-18)	6 (1-12)	0,246	19 (12-27)	18 (12-35)	0,603
АТ до хроматину	8 (3-24)	5 (1-9)	0,154	27 (17-40)	17 (9-33)	0,058
АФЛ-АТ	6 (3-10)	2 (1-12)	0,192	17 (11-29)	15 (10-30)	0,522

Примітка. \*відмінність медіанних значень СРБ у хворих з наявністю чи відсутністю певної клінічної ознаки;  
<sup>#</sup>відмінність медіанних значень ШОЕ у хворих з наявністю чи відсутністю певної клінічної ознаки.  
СМФ – система мононуклеарних фагоцитів.

Окремо ми проаналізували клініко-імунологічні особливості захворювання у 91 пацієнта з невідповідністю між рівнями ШОЕ та СРБ: 36 осіб мали високу ШОЕ ( $\geq 22$  мм/год) та низький СРБ ( $< 6$  мг/л), 55 осіб мали низьку ШОЕ ( $< 22$  мм/год) та високий СРБ ( $\geq 6$  мг/л). Як видно з таблиці 3.12, ці групи статистично не відрізнялись за основними клініко-серологічними характеристиками. Єдиною виявленою нами відмінністю була достовірна вища (майже втричі) частота ураження ЦНС (30,6% проти 10,9%,  $p=0,043$ ) у хворих з високою ШОЕ/низьким СРБ, ніж у пацієнтів з низькою ШОЕ/високим СРБ. Це слід брати до уваги в процесі підтвердження ураження ЦНС у хворих з СЧВ.

Таблиця 3.12

Клініко-імунологічні характеристики хворих на СЧВ з невідповідністю між рівнями ШОЕ та СРБ

	Висока ШОЕ/низький СРБ (n=36)	Низька ШОЕ/високий СРБ (n=55)	p
Шкірні прояви	20 (55,6)	24 (43,6)	0,371
Ураження слизових оболонки	11 (30,6)	18 (33,3)	0,960
Артрит	18 (50,0)	22 (40,0)	0,473
Серозит	8 (22,2)	22 (40,0)	0,120
Ураження нирок	14 (38,9)	20 (36,4)	0,984
Ураження СМФ	20 (55,6)	26 (47,3)	0,577
Ураження судин	16 (44,4)	19 (34,5)	0,467
Ураження серця	18 (50,0)	25 (45,5)	0,834
Пульмоніт	3 (8,3)	4 (7,3)	0,826
Ураження нервової системи	12 (33,3)	10 (18,2)	0,168
Ураження ЦНС	11 (30,6)	6 (10,9)	<b>0,043*</b>
Лихоманка	4 (11,8)	4 (7,3)	0,742
Анемія	6 (46,2)	5 (25,0)	0,386
Лейкопенія	4 (30,8)	5 (25,0)	0,968
Тромбоцитопенія	0 (0,0)	2 (10,0)	0,656
Синдром Шегрена	2 (6,1)	2 (3,6)	1,0
Антифосфоліпідний синдром	3 (9,1)	3 (5,5)	0,826
АТ-дсДНК	14 (50,0)	36 (65,5)	0,260
АТ-Sm	4 (33,3)	5 (29,4)	0,858
АТ-Ro/SSA	6 (50,0)	10 (52,6)	0,820
АТ-La/SSB	1 (9,1)	3 (21,4)	0,774
АТ-RNP	4 (36,4)	8 (53,3)	0,650
АТ до хроматину	5 (55,6)	4 (66,7)	0,914
АФЛ-АТ	5 (83,3)	6 (66,7)	0,906
*достовірна відмінність (p<0,05) між групами; СМФ – система мононуклеарних фагоцитів.			

Спостерігався помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями СРБ та ШОЕ ( $r=0,310$ ,  $p<0,01$ ). Традиційні маркери запалення не мали кореляційного зв'язку з рівнями компонентів комплементу С3, С4 та величиною індексу пошкодження SLICC/ACR DI (табл. 3.13). Виявлено слабкий кореляційний зв'язок між рівнем ШОЕ та величиною індексу SLEDAI-2K ( $r=0,168$ ,  $p<0,01$ ). Взаємозв'язку між рівнем СРБ та ступенем активності СЧВ виявлено не було ( $r=-0,121$ ,  $p>0,05$ ). Спостерігався сильний кореляційний зв'язок між рівнями компонентів комплементу С3 і С4 ( $r=0,767$ ,  $p<0,001$ ), а також помірний негативний кореляційний зв'язок обидвох цих показників із активністю СЧВ ( $r=-0,534$ ,  $p<0,01$  та  $r=-0,440$ ,  $p<0,05$ , відповідно).

Таблиця 3.13

Кореляційні зв'язки між традиційними маркерами запалення, рівнями комплементу та величинами індексів активності та пошкодження СЧВ

	СРБ	ШОЕ	С3	С4	SLEDAI-2K	SLICC/ACR DI
СРБ	-	<b>0,310*</b>	0,038	0,138	-0,121	0,112
ШОЕ	<b>0,310*</b>	-	0,263	0,167	<b>0,168*</b>	-0,008
С3	0,038	0,263	-	<b>0,767*</b>	<b>-0,534*</b>	-0,160
С4	0,138	0,167	<b>0,767*</b>	-	<b>-0,440<sup>#</sup></b>	0,040

Примітка. \*кореляційний зв'язок значущий на рівні  $p<0,01$ ;  
<sup>#</sup>кореляційний зв'язок значущий на рівні  $p<0,05$ .

Попри відсутність достовірного кореляційного зв'язку між значеннями СРБ та величиною індексу пошкодження SLICC/ACR DI (табл. 3.13), під час аналізу хворих з різним ступенем незворотних пошкоджень органів і систем (табл. 3.14) було виявлено, що хворі з помірним та високим ступенем пошкоджень (SLICC/ACR DI  $\geq 2$  балів) мали більше ніж удвічі вищі рівні СРБ (12 (0-24) мг/л) порівняно з хворими з низьким ступенем ушкоджень (5 (0-17) мг/л,  $p=0,049$ ). При порівнянні рівнів запальних маркерів у хворих з різним ступенем активності СЧВ виявлено, що хворі з високою активністю захворювання мали достовірно вищі значення ШОЕ (26 (12-47) мм/год) порівняно з пацієнтами з низькою (14 (8-26) мм/год) та помірною (23 (12-40) мм/год) активністю ( $p<0,001$ ). Ці результати є підтвердженням достовірного кореляційного зв'язку між значеннями ШОЕ та SLEDAI-2K, описаного вище (табл. 3.13).

Таблиця 3.14

Рівні СРБ та ШОЕ залежно від ступенів активності і пошкодження СЧВ

	Активність СЧВ (SLEDAI-2K)				Ступінь пошкодження (SLICC/ACR DI)		
	Низька ( $\leq 4$ балів) n=93	Помірна (5-10 балів) n=141	Висока ( $>10$ балів) n=201	p	Низький (0-1 бал) n=271	Помірновисокий ( $\geq 2$ балів) n=159	p
СРБ, мг/л	8 (0-24)	6 (1-18)	3 (0-18)	0,221	5 (0-17)	12 (0-24)	<b>0,049</b>
ШОЕ, мм/год	14 (8-26)	23 (12-40)*	26 (12-47)*	<b>&lt;0,001</b>	23 (12-41)	22 (10-40)	0,700
Примітка. * достовірна відмінність ( $<0,01$ ) порівняно з низькою активністю СЧВ.							

З метою вивчення взаємозв'язку між імунологічними субтипами захворювання та його клініко-лабораторними характеристиками було утворено 5 груп хворих (табл. 3.15) серед пацієнтів із наявними даними щодо спектру специфічних аутоантитіл (n=250): I – позитивні тільки за АТ-дсДНК (n=120), II – позитивні за АТ-Sm (n=26), III – позитивні за АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB (n=24), IV – позитивні за АФЛ-АТ (n=38), V – позитивні за АТ-дсДНК та іншими, окрім АТ-Sm (n=42). В усіх випадках був позитивним тест на АНА.

Таблиця 3.15

Клініко-лабораторні характеристики імунологічних субтипів СЧВ

Характеристики	I група АТ-дсДНК  n=120	II група АТ-Sm  n=26	III група АТ-Ro/SSA, АТ-La/SSB  n=24	IV група АФЛ-АТ  n=38	V група АТ-дсДНК та ін., крім АТ-Sm n=42	p*
<b>Демографічні характеристики</b>						
Жінки	109 (90,8)	23 (88,5)	23 (95,8)	35 (92,1)	32 (76,2)	0,066
Вік, роки	36 (25-47)	34 (29-48)	52 (43-59)#§†	37 (26-46)	39 (28-52)	<b>0,002</b>
Вік на момент дебюту СЧВ, роки	24 (19-37)	32 (23-38)	38 (30-53)##	20 (16-37)	30 (22-40)	<b>&lt;0,001</b>

Продовження таблиці 3.15

Характеристики	I група АТ-дсДНК  n=120	II група АТ-Sm  n=26	III група АТ-Ro/SSA, АТ-La/SSB  n=24	IV група АФЛ-АТ  n=38	V група АТ-дсДНК та ін., крім АТ-Sm  n=42	p*
Тривалість захворювання, міс	60 (24-156)	27 (18-98)	72 (36-160)	79 (22-156)	42 (6-96)	<b>0,013</b>
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ</b>						
Індекс SLEDAI-2K, бали	8 (4-14)	8 (4-16)	6 (4-11)	10 (7-16)	8 (6-16)	0,096
Низька активність (SLEDAI-2K ≤4)	31 (25,8)	5 (19,2)	12 (50,0)†	4 (10,5)	10 (23,8)	<b>0,012</b>
Помірна активність (SLEDAI-2K 5-10)	52 (43,3)	11 (42,3)	6 (25,0)	16 (42,1)	16 (38,1)	0,563
Висока активність (SLEDAI-2K >10)	37 (30,8)	10 (38,5)	6 (25,0)	18 (47,4)	16 (38,1)	0,303
Індекс SLICC/ACR DI, бали	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	2 (1-2)	1 (0-1)†	<b>0,006</b>
SLICC/ACR DI ≥2	49 (41,9)	9 (34,6)	4 (16,7)	22 (61,1)‡¶	8 (21,1)	<b>0,001</b>
<b>Клінічні прояви (кумулятивні), n (%)</b>						
Ураження шкіри	82 (68,9)	21 (80,8)	20 (87,0)	18 (50,0)	15 (38,5)‡§¶	<b>&lt;0,001</b>
Еритема-«метелик»	34 (28,8)	17 (65,4)‡	10 (45,5)	11 (32,4)	11 (28,2)	<b>0,006</b>
Фотодерматит	16 (13,7)	7 (26,9)†	5 (22,7)	0 (0,0)	4 (10,3)	<b>0,023</b>
Дискоїдний висип	4 (3,4)	1 (3,8)	4 (17,4)	1 (2,6)	0 (0,0)	<b>0,013</b>
Алопеція	43 (36,4)	14 (53,8)	9 (39,1)	18 (51,4)	4 (10,3)‡§†	<b>0,001</b>
Ураження слизових оболонок	50 (42,7)	15 (57,7)	10 (45,5)	11 (30,6)	21 (53,8)	0,185
Синдром Шегрена	6 (5,2)	4 (15,4)	8 (36,4)‡	4 (11,8)	4 (10,3)	<b>&lt;0,001</b>
Артрит/артралгії	108 (91,5)†	20 (76,9)	15 (65,2)	22 (61,1)	30 (76,9)	<b>&lt;0,001</b>
Ураження судин	58 (49,2)	20 (76,9)¶	8 (33,3)	28 (60,9)	13 (33,3)	<b>0,002</b>
Синдром Рейно	40 (34,2)	11 (42,3)	5 (22,7)	6 (17,6)	5 (12,8)	<b>0,022</b>
Ліведо	14 (12,0)	3 (11,5)	3 (13,6)	4 (11,8)	3 (7,7)	0,953
Тромбоз артерій/вен	4 (3,7)	3 (11,5)	0 (0,0)	18 (51,4)‡§¶	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
Некротизивний васкуліт	3 (2,6)	1 (3,8)	0 (0,0)	8 (23,5)‡	5 (12,8)	<b>&lt;0,001</b>

Продовження таблиці 3.15

Характеристики	I група АТ-дсДНК  n=120	II група АТ-Sm  n=26	III група АТ-Ro/SSA, АТ-La/SSB  n=24	IV група АФЛ-АТ  n=38	V група АТ-дсДНК та ін., крім АТ-Sm  n=42	p*
Лімфаденопатія	56 (47,5)	17 (65,4)	6 (27,3)	18 (50,0)	25 (64,1)	<b>0,034</b>
Лімфаденопатія зі спленомегалією	3 (2,6)	5 (19,2)	0 (0,0)	3 (8,3)	11 (28,2)#‡	<b>&lt;0,001</b>
Ураження нирок	45 (38,1)	9 (34,6)	4 (17,4)	25 (65,8)‡	23 (59,0)‡	<b>&lt;0,001</b>
Нефротичний синдром	16 (13,6)	2 (7,7)	2 (8,7)	3 (8,3)	4 (10,3)	0,833
Серозити	39 (32,8)	6 (23,1)	5 (21,7)	13 (36,1)	18 (46,2)	0,227
Ураження серця	49 (41,2)	4 (15,4)	6 (27,3)	12 (33,3)	13 (33,3)	0,132
Ураження легень	32 (26,9)	6 (23,1)	5 (22,7)	11 (28,9)	12 (30,8)	0,944
Ураження ЦНС	18 (15,1)	2 (7,7)	1 (4,5)	13 (34,2)	4 (10,3)	<b>0,007</b>
Ураження ПНС	7 (6,0)	2 (7,7)	6 (27,3)	4 (11,4)	1 (2,6)	<b>0,010</b>
Лихоманка	12 (10,2)	7 (26,9)	6 (27,3)	11 (32,4)	16 (41,0)#	<b>&lt;0,001</b>
Схуднення	9 (7,5)	9 (36,0)#	6 (27,3)	6 (17,6)	10 (25,6)	<b>0,001</b>
<b>Лабораторні дані (кумулятивні, окрім ШОЕ та СРБ)</b>						
Гематологічний синдром	26 (49,1)	20 (90,9)#	11 (55,0)	23 (63,9)	33 (91,7)#	<b>&lt;0,001</b>
Анемія	16 (30,2)	13 (59,1)	5 (26,3)	15 (41,7)	16 (55,2)	<b>0,047</b>
Лейкопенія	23 (43,4)	16 (76,2)	10 (50,0)	14 (41,2)	25 (83,3)##	<b>&lt;0,001</b>
Тромбоцитопенія	10 (18,9)	7 (35,0)	2 (10,0)	12 (33,3)	10 (35,7)	0,123
Гіпокомплементемія	7 (46,7)	10 (83,3)‡	0 (0,0)	6 (60,0)	5 (45,5)	<b>0,029</b>
ШОЕ, мм/год	16 (10-28)	26 (13-33)	29 (13-37)	15 (10-28)	21 (11-41)	0,147
СРБ, мг/л	11 (0-24)	6 (5-19)	8 (3-14)	6 (3-18)	9 (4-45)	0,813
Примітки. * відмінність між 5-ма групами; # достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з I групою; § достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з II групою; ‡ достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з III групою; ‡ достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з IV групою; ‡ достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з V групою.						



Хворі різних груп не відрізнялись за статевою приналежністю, проте спостерігалась достовірна відмінність за віковими характеристиками: пацієнти III групи (позитивні за АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB) були найстаршими як на момент включення в дослідження (52 (43-59) років), так і на момент дебюту захворювання (38 (30-53) років), тоді як наймолодшими за віком дебюту СЧВ були пацієнти, позитивні за АФЛ-АТ (20 (16-37) років). Тривалість захворювання була найменшою (27 (18-98) міс) у пацієнтів II групи (АТ-Sm). При порівнянні активності захворювання виявлено, що половина хворих III групи (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB) мали низьку активність СЧВ (SLEDAI-2K  $\leq 4$  балів), тоді як в інших групах цей ступінь активності спостерігався менш, ніж у  $\frac{1}{4}$  осіб ( $p=0,012$ ). Відповідно частка хворих з помірною та високою активністю СЧВ у III групі була нижчою, ніж у пацієнтів інших груп (без досягнення статистичної значущості). Найвищі значення індексу пошкодження SLICC/ACR DI спостерігались у хворих IV групи (АФЛ-АТ) - 2 (1-2) бали. Більшість пацієнтів цієї групи (61,1%) мали помірний ступінь незворотних пошкоджень (індекс SLICC/ACR DI  $\geq 2$  балів), тоді як лише 16,7% хворих III групи (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB) та 21,1% V групи (АТ-дсДНК та інші, окрім АТ-Sm) відповідали цьому ступеню ушкодження.

Виявлено відмінність частоти ураження шкіри між групами ( $p<0,001$ ): найчастіше шкірні прояви спостерігались серед хворих I (АТ-дсДНК; 68,9%), II (АТ-Sm; 80,8%) та III (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB; 87,0%) груп, а найрідше – у хворих V (АТ-дсДНК та інші, окрім АТ-Sm; 38,5%) групи. При цьому еритема-«метелик» і фотодерматит переважно спостерігались у хворих II групи (АТ-Sm; 65,4% і 26,9%, відповідно), а дискоїдний висип – у хворих III групи (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB; 17,4%). Частота алопеції була найнижчою у пацієнтів V групи (АТ-дсДНК та інші, окрім АТ-Sm; 10,3%), тоді як серед хворих інших груп показники суттєво не відрізнялися. Частка хворих з синдромом Шегрена очікувано була найвищою у III групі (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB; 36,4%). Ураження опорно-рухового апарату у вигляді артриту/артралгій найчастіше спостерігалось у пацієнтів I групи (АТ-дсДНК; 91,5%), найрідше – IV групи (АФЛ-АТ; 61,1%). Ураження судин найчастіше мало місце у хворих II (АТ-Sm; 76,9%) та IV груп (АФЛ-АТ; 60,9%). При цьому у пацієнтів

II групи провідним судинним проявом був синдром Рейно (42,3%), IV групи – некротизивний васкуліт (23,5%) та тромбоз артерій/вен (51,4%). Частота лімфаденопатії зі спленомегалією була достовірно вищою серед хворих V групи (АТ-дсДНК та інші, окрім АТ-Sm; 28,2%) порівняно з I (АТ-дсДНК; 2,6%) і III (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB; 0,0%) групами. Ураження нирок найчастіше мало місце у пацієнтів IV (АФЛ-АТ; 65,%) та V (АТ-дсДНК та інші, окрім АТ-Sm; 59,0%) груп, а найрідше – III (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB; 17,4%) групи. Водночас відмінностей між групами щодо нефриту з нефротичним синдромом не спостерігалось ( $p=0,833$ ). Ураження ЦНС найчастіше спостерігалось у хворих IV групи (АФЛ-АТ; 34,2%), ПНС – III групи (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB; 27,3%). Не виявлено відмінностей між групами щодо частоти ураження серозних оболонок ( $p=0,227$ ), серця ( $p=0,132$ ) та легень ( $p=0,944$ ). Частота лихоманки була найвищою у хворих V групи (АТ-дсДНК та інші, окрім АТ-Sm; 41,0%), схуднення – II групи (АТ-Sm; 36,0%); найрідше конституційні прояви мали місце у пацієнтів I групи (АТ-дсДНК; лихоманка – 10,2%, схуднення – 7,5%).

Гематологічні порушення фіксувались у абсолютної більшості хворих V (АТ-дсДНК та інші, окрім АТ-Sm; 91,7%) і II (АТ-Sm; 90,9%) груп та лише у половини пацієнтів I групи (АТ-дсДНК; 49,1%). Зокрема, найчастішим гематологічним проявом у хворих V групи була лейкопенія (83,3%), II групи – гіпокомплементація (83,3%). При аналізі маркерів запалення було виявлено дещо вищі рівні ШОЕ у хворих II (АТ-Sm; 26 (13-33) мм/год) і III (АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB; 29 (13-37) мм/год) груп, а також незначно вищий рівень СРБ (11 (0-24) мг/л) у пацієнтів I групи (АТ-дсДНК), однак відмінності не досягли статистичної значущості.

Окремо ми проаналізували зв'язок титру АТ-дсДНК із певними клініко-лабораторними характеристиками хворих на СЧВ (табл. 3.16). Було виявлено позитивний кореляційний зв'язок титру АТ-дсДНК з величиною індексу SLEDAI-2К ( $r=0,128$ ,  $p=0,049$ ) і негативний кореляційний зв'язок з віком пацієнтів ( $r=-0,171$ ,  $p<0,01$ ), тривалістю захворювання ( $r=-0,121$ ,  $p=0,04$ ), рівнями гемоглобіну ( $r=-0,382$ ,  $p<0,01$ ), компонентів комплементу С3 ( $r=-0,400$ ,  $p<0,01$ ) і С4 ( $r=-0,434$ ,  $p<0,01$ ).

Достовірного взаємозв'язку між титром АТ-дсДНК та рівнями ШОЕ і СРБ не спостерігалось.

Таблиця 3.16

Кореляційні зв'язки між рівнями АТ-дсДНК та окремими клініко-лабораторними показниками у хворих на СЧВ

Показник	Коефіцієнт кореляції	p
Вік	<b>-0,171</b>	<b>&lt;0,01</b>
Тривалість СЧВ	<b>-0,121</b>	<b>0,04</b>
Гемоглобін	<b>-0,382</b>	<b>&lt;0,01</b>
Лейкоцити	-0,024	>0,05
Тромбоцити	0,202	>0,05
SLEDAI-2K	<b>0,128</b>	<b>&lt;0,05</b>
SLICC ACR/DI	-0,040	>0,05
С3	<b>-0,400</b>	<b>&lt;0,01</b>
С4	<b>-0,434</b>	<b>&lt;0,01</b>
ШОЕ	0,010	>0,05
СРБ	0,040	>0,05

Отже, результати нашого дослідження підтверджують існування взаємозв'язку між рівнями маркерів запалення та клінічними характеристиками СЧВ. Більше половини обстежених пацієнтів мають підвищені рівні ШОЕ та СРБ. У хворих на СЧВ старшого віку спостерігаються вищі рівні СРБ (без достовірних відмінностей значень ШОЕ), проте порівняно нижча активність захворювання. Підвищений рівень СРБ асоціюється з ураженням серозних та слизових оболонок, синдромом Шегрена та анемією. Натомість шкірні та нейропсихіатричні прояви СЧВ супроводжуються порівняно нижчим рівнем СРБ. Підвищений рівень ШОЕ асоціюється з серозитами (за винятком перикардиту), артритом, нефритом, пульмонітом, ураженням серця, системи мононуклеарних фагоцитів, конституційними симптомами, анемією та позитивністю за АТ-Ro/SSA. Особливістю групи хворих з невідповідністю рівнів ШОЕ та СРБ у вигляді високої ШОЕ/низького СРБ є порівняно висока частота ураження ЦНС. Між рівнями ШОЕ та СРБ у хворих на СЧВ спостерігається помірний

кореляційний зв'язок. З активністю захворювання корелюють рівні ШОЕ, С3, С4, для СРБ такого взаємозв'язку підтвердити не вдалось. Рівень СРБ у хворих на СЧВ із помірним та високим ступенем незворотних ушкоджень органів є порівняно вищим, ніж у хворих з низьким ступенем або відсутністю пошкоджень.

Нами також продемонстровано зв'язок між спектром аутоантитіл та клінічними особливостями СЧВ. Позитивність тільки за АТ-дсДНК асоціюється з молодшим віком дебюту захворювання та ураженням опорно-рухового апарату у вигляді артриту/артралгій. Натомість копозитивність за АТ-дсДНК та іншими аутоантитілами (окрім АТ-Sm) асоціюється з ураженням нирок, лімфаденопатією зі спленомегалією, лихоманкою, лейкопенією, проте частота ураження судин, шкіри та її придатків у таких пацієнтів є порівняно низькою. Величина титру АТ-дсДНК у хворих на СЧВ асоціюється з активністю захворювання та негативно корелює з віком пацієнтів, тривалістю захворювання, рівнями гемоглобіну, компонентів комплексу С3 і С4. Достовірного взаємозв'язку між титром АТ-дсДНК та рівнями ШОЕ і СРБ не спостерігалось. Для хворих, позитивних за АТ-Sm, характерною є порівняно висока частота шкірних проявів (насамперед у вигляді еритеми-«метелика» та фотодерматиту), ураження судин (переважно у вигляді синдрому Рейно), схуднення, гематологічних порушень та гіпокомplementемії. Позитивність за АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB асоціюється із пізнім дебютом захворювання, низькою активністю СЧВ, шкірними проявами у вигляді дискоїдного висипу, синдромом Шегрена, ураженням ПНС, проте нижчою частотою ураження нирок. У хворих з позитивними АФЛ-АТ спостерігається молодший вік дебюту захворювання, вищий ступінь незворотніх пошкоджень органів, вища частота ураження судин (у вигляді тромбозів артерій/вен, некротизивного васкуліту), ЦНС та нирок, нижча частота артритів/артралгій. Рівні маркерів запалення у хворих з різним спектром аутоантитіл є співставними.

### **3.3. Клініко-лабораторна характеристика хворих на системний червоний вовчак із суглобовим синдромом**

Проаналізовано дані 376 хворих на СЧВ з відомим суглобовим статусом, серед них було 325 жінок (86,4%) та 51 чоловік (13,6%). Сформовано 2 групи хворих: I – із

суглобовим синдромом у вигляді артриту і/або артралгій на час звернення (n=316), II – без суглобового синдрому (n=60). Представники обох груп статистично не відрізнялись за віком (36 (25,5-48) років проти 36,5 (25,5-46) років, p=0,98), статтю (частка жінок 86,7% проти 85,0%, p=0,88) та тривалістю захворювання (55 (23-120) місяців проти 50 (10-132) місяців, p=0,59).

Отримані нами результати (табл. 3.17) показують, що у хворих на СЧВ із суглобовим синдромом значно частіше (34,1% проти 20,0%, p=0,036) спостерігався еритематозний висип на обличчі у вигляді метелика. Інші шкірні прояви, такі як фотосенсибілізація, алопеція, еритематозний та дискоїдний висип, зустрічались з однаковою частотою у хворих із наявністю та відсутністю суглобового синдрому. Не було також виявлено асоціацій між наявністю суглобового синдрому та ураженням слизових оболонок.

Таблиця 3.17

Клінічні та лабораторні прояви СЧВ у хворих з наявністю чи відсутністю суглобового синдрому

Клінічний домен	Хворі на СЧВ із суглобовим синдромом (n=316)		Хворі на СЧВ без суглобового синдрому (n=60)		p
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
Шкірні прояви	200	63,7 (58,3-68,9)	32	53,3 (40,5-66,0)	0,178
Еритема-«метелик»	107	34,1 (28,9-39,4)	12	20,0 (10,8-31,2)	<b>0,036*</b>
Фотосенсибілізація	20	6,4 (4,0-9,4)	8	13,6 (6,0-23,6)	0,137
Еритематозний висип	105	33,5 (28,4-38,9)	20	33,3 (21,8-45,9)	0,905
Дискоїдний висип	6	1,9 (0,7-3,7)	4	6,8 (1,8-14,7)	0,154
Алопеція	83	26,4 (21,7-31,4)	16	26,7 (16,1-38,7)	0,905
Ураження слизових оболонок	95	30,2 (25,2-35,3)	15	25,4 (15,0-37,5)	0,562
Ураження серозних оболонок	125	39,6 (34,2-45,0)	15	25,4 (15,0-37,5)	<b>0,048*</b>
Нефрит	137	43,2 (37,8-48,7)	33	58,9 (45,6-71,6)	<b>0,043*</b>
Нефротичний синдром	8	2,6 (1,1-4,6)	7	10,2 (3,7-19,3)	<b>0,042*</b>

Продовження таблиці 3.17

Клінічний домен	Хворі на СЧВ із суглобовим синдромом (n=316)		Хворі на СЧВ без суглобового синдрому (n=60)		p
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
Ураження нервової системи	63	19,9 (15,7-24,5)	13	22,0 (12,3-33,7)	0,849
Лімфаденопатія	159	50,5 (45,0-56,0)	21	35,6 (23,7-48,4)	<b>0,048*</b>
Синдром Рейно	86	27,5 (22,7-32,5)	9	15,0 (7,0-25,3)	<b>0,046*</b>
Ураження легень	140	44,4 (39,0-50,0)	18	30,5 (19,3-43,0)	0,06
Ураження серця	197	62,5 (57,1-67,8)	25	42,4 (29,9-55,4)	<b>0,007*</b>
Гематологічні прояви	68	59,1 (49,9-68,0)	19	55,9 (38,5-72,5)	0,889
Анемія	40	37,7 (28,7-47,2)	15	45,5 (28,4-63,0)	0,563
Лейкопенія	35	34,3 (25,3-43,9)	11	33,3 (18,0-50,7)	0,913
Тромбоцитопенія	20	19,4 (12,3-27,7)	6	18,8 (7,0-34,5)	0,865
Лихоманка	72	23,7 (19,1-28,6)	10	17,5 (8,7-28,7)	0,385
Схуднення	38	13,6 (9,9-17,9)	2	3,8 (0,3-10,7)	<b>0,037*</b>
Синдром Шегрена	14	4,9 (2,7-7,8)	6	10,9 (4,0-20,7)	0,205
Антифосфоліпідний синдром	17	6,0 (3,5-9,1)	14	25,5 (14,7-38,0)	<b>&lt;0,001*</b>
Примітки. *достовірна відмінність (p<0,05) між групами					

Ураження серозних оболонок у 1,5 рази частіше спостерігалось у хворих на СЧВ із суглобовим синдромом (39,6%) порівняно з хворими без м'язово-скелетних проявів (25,4%, p=0,048). Натомість частота ураження нирок була достовірно вищою у хворих на СЧВ без суглобових проявів. Зокрема, нефрит з нефротичним синдромом у 4 рази частіше спостерігався у хворих на СЧВ без артритів/артралгій порівняно з пацієнтами з суглобовим синдромом (10,2% проти 2,6%, p=0,042). Схожу закономірність було виявлено щодо антифосфоліпідного синдрому: його частота була значно вищою у хворих на СЧВ без суглобового синдрому (25,5% проти 6,0%, p<0,001).

В групі хворих на СЧВ із суглобовим синдромом частіше, ніж у хворих без ураження суглобів, зустрічались синдром Рейно (27,5% проти 15,0%, p=0,046),

лімфаденопатія (50,5% проти 35,6%,  $p=0,048$ ) та ураження серця (62,5% проти 42,4%,  $p=0,007$ ). Частота схуднення в групі хворих із суглобовим синдромом становила 13,6%, тоді як в групі без суглобового синдрому – 3,8% ( $p=0,037$ ). Інші клінічні прояви, у тому числі ураження нервової системи, легень, лихоманка, гематологічні прояви, синдром Шегрена, зустрічались приблизно з однаковою частотою в обох групах.

Медіанне значення індексу активності СЧВ SLEDAI-2K було достовірно вищим (11 (6-16) балів проти 7,5 (4-14) балів,  $p=0,012$ ) у хворих на СЧВ із наявним суглобовим синдромом (табл. 3.18). Не спостерігалось відмінностей між групами щодо індексу пошкодження SLICC/ACR DI, а також рівнів ШОЕ і СРБ.

Таблиця 3.18

Рівень запальних маркерів та індексів активності і пошкодження у хворих на СЧВ залежно від наявності чи відсутності суглобового синдрому

Показник	Хворі на СЧВ із суглобовим синдромом (n=316)	Хворі на СЧВ без суглобового синдрому (n=60)	p
	Me (QI-QIII)	Me (QI-QIII)	
СРБ, мг/л	5,9 (0-23,5)	6,1 (0-48)	0,243
ШОЕ, мм/год	22 (11-41)	21,5 (13-42)	0,965
SLEDAI-2K, бали	11 (6-16)	7,5 (4-14)	<b>0,012*</b>
SLICC/ACR DI, бали	1 (0-2)	1 (0-2)	0,193
Примітки. *достовірна відмінність ( $p<0,05$ ) між групами			

Згідно отриманих нами даних, наявність суглобового синдрому достовірно асоціювалась із позитивністю за АТ-дсДНК (65,0% проти 45,7%,  $p=0,025$ ) (табл. 3.19). У хворих без ураження опорно-рухового апарату дещо частіше виявлялися АФЛ-АТ, проте ця відмінність не досягла статистичної значущості. Статистичних відмінностей між групами щодо позитивності за іншими специфічними аутоантитілами (АТ до Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, хроматину) виявлено не було.

Таблиця 3.19

Частота виявлення аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від наявності чи відсутності суглобового синдрому

Показник	Хворі на СЧВ із суглобовим синдромом (n=316)		Хворі на СЧВ без суглобового синдрому (n=60)		p
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
АТ-дсДНК	141	65,0 (58,5-71,2)	21	45,7 (31,3-60,4)	<b>0,025*</b>
АТ-Sm	18	22,2 (13,8-32,0)	5	20,0 (6,5-38,6)	0,968
АТ-Ro/SSA	39	52,0 (40,6-63,3)	18	54,5 (37,0-71,6)	0,976
АТ-La/SSB	14	21,2 (12,1-32,0)	5	18,5 (6,0-35,9)	0,992
АТ-RNP	22	46,8 (32,5-61,4)	6	24,0 (9,1-93,3)	0,092
АТ до хроматину	21	67,7 (49,8-83,3)	13	61,9 (39,3-82,0)	0,889
АФЛ-АТ	20	45,5 (30,8-60,6)	12	75,0 (49,5-93,5)	0,080
* достовірна відмінність (p<0,05) між групами					

Також нами було виявлено, що хворі на СЧВ із суглобовим синдромом отримували достовірно вищі дози пероральних ГК (10 (10-20) мг/добу у преднізолоновому еквіваленті) порівняно з хворими без м'язово-скелетних проявів (6,25 (3,75-12,5) мг/добу, p=0,012). За частотою прийому пероральних ГК (57,9% проти 58,5%, p=0,920), амінохінолінових препаратів (45,5% проти 36,6%, p=0,374), метотрексату (2,0% проти 2,4%, p=0,646), азатіоприну (1,5% проти 0,0%, p=0,992), мікофенолату мофетилу (0,5% проти 2,4%, p=0,780), циклофосфаміду (2,0% проти 2,4%, p=0,646), застосування пульс-терапії ГК (11,4% проти 17,1%, p=0,472) групи суттєво не відрізнялись.

Отже, суглобовий синдром в українській популяції хворих на СЧВ зустрічається у 84% випадків. Еритематозний висип на обличчі у вигляді метелика, серозити, ураження серця, лімфаденопатія, синдром Рейно, схуднення та позитивність за АТ-дсДНК достовірно частіше спостерігаються у хворих на СЧВ із суглобовим синдромом. Водночас нефрит з нефротичним синдромом та антифосфоліпідний синдром частіше мають місце у хворих на СЧВ без ураження



опорно-рухового апарату. Суглобовий синдром у хворих на СЧВ асоціюється з вищим індексом активності захворювання без відмінностей у рівнях ШОЕ та СРБ.

### **3.4. Клініко-лабораторна характеристика хворих із люпус-нефритом**

Із 380 хворих на СЧВ із відомим статусом ураження нирок 176 мали люпус-нефрит, 204 не мали ураження нирок. Вік пацієнтів становив в середньому 37 (26-48) років, більшість пацієнтів були жінками (n=331; 86,6%). Вік на момент дебюту захворювання становив 27 (20-40) років, тривалість захворювання – 60 (22-120) місяців. Середні значення індексів SLEDAI-2K і SLICC/ACR DI становили 10 (6-16) і 1 (0-2) балів відповідно. Лікування гідроксихлорохіном отримували 64,7% хворих, ГК – 78,8% пацієнтів. Щодо імуносупресивних препаратів, то циклофосфамід, мофетилу мікофенолат, азатиоприн, метотрексат приймали 3,5%, 1,2%, 1,5% та 2,3% пацієнтів, відповідно.

Загалом лише 7 хворим (4,0%) із загальної кількості пацієнтів з люпус-нефритом виконувалась біопсія нирки. Найпоширенішим класом ISN/RPS люпус-нефриту у нашому дослідженні був IV клас, який спостерігався у 4 хворих (57,1%). Клас V був виявлений у 2 (28,6%) хворих, а клас III – у 1 (14,3%). Двоє пацієнтів (1,1%) потребували замісної ниркової терапії; один перебував на гемодіалізі на момент первинного звернення.

Ураження нирок при СЧВ асоціювалось як з молодшим віком пацієнтів на момент звернення, так і з молодшим віком на момент дебюту захворювання (табл. 3.20). Частка осіб чоловічої статі у пацієнтів з люпус-нефритом була вищою порівняно з хворими на СЧВ без ураження нирок, однак різниця не досягла статистичної значущості. Еритематозний висип на обличчі у вигляді метелика (43,0% проти 32,5%), лімфаденопатія (61,1% проти 44,3%), спленомегалія (10,9% проти 3,0%), серозити (47,4% проти 29,7%), пульмоніт (32,8% проти 13,4%), лихоманка (37,3% проти 24,0%) частіше спостерігались у пацієнтів з люпус-нефритом; водночас феномен Рейно (19,0% проти 31,8%), синдром Шегрена (3,1% проти 8,5%), прояви з боку ПНС (4,0% проти 12,4%) частіше виникали у пацієнтів з СЧВ без ураження нирок. Крім того, більша частка пацієнтів з люпус-нефритом мала некротизивний

васкуліт (9,2% проти 2,0%) та тромбоз артерій/вен в анамнезі (9,7% проти 2,5%) порівняно з пацієнтами без ураження нирок. Крім того, показник SLEDAI-2K у пацієнтів з люпус-нефритом був значно вищим (14 (8-19) балів проти 8 (4-14) балів,  $p < 0,001$ ), ніж у хворих на СЧВ без ураження нирок. Частота анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії достовірно не відрізнялася між групами. Пацієнти з люпус-нефритом очікувано мали достовірно вищий рівень креатиніну в сироватці крові, ніж пацієнти без ураження нирок (90 (64-110) мкмоль/л проти 70 (61-80) мкмоль/л,  $p = 0,004$ ). Відповідно, ШКФ у пацієнтів з люпус-нефритом була нижчою порівняно з групою без ураження нирок ( $81,7 \pm 33,4$  мл/хв/1,72 м<sup>2</sup> проти  $91,4 \pm 24,7$  мл/хв/1,72 м<sup>2</sup>,  $p = 0,035$ ). Пацієнти з люпус-нефритом мали достовірно вищий рівень ШОЕ (28 (13-48) мм/год проти 21 (10-35) мм/год,  $p = 0,01$ ). Як частота позитивності за АТ-дсДНК, так і їх титр були вищими в групі хворих з люпус-нефритом без значущих відмінностей щодо інших аутоантитіл. Рівні компонентів комплементу С3 і С4, СРБ істотно не відрізнялись між групами. Слід зазначити, що частка хворих з люпус-нефритом, які приймали гідроксихлорохін (58,0%), була достовірно нижчою, ніж у групі без ураження нирок (70,6%,  $p = 0,014$ ). Не виявлено відмінностей щодо застосування інших препаратів і дози пероральних ГК.

Таблиця 3.20

Клініко-лабораторні прояви хворих на СЧВ залежно від наявності ураження нирок

Показники	Хворі на СЧВ з люпус-нефритом (n=176)	Хворі на СЧВ без ураження нирок (n=204)	p
<b>Демографічні дані</b>			
Чоловіча стать, n (%)	28 (15,9)	23 (11,3)	0,243
Вік, роки	33 (24-42)	40 (29-51)	<b>&lt;0,001</b>
Вік на момент дебюту, роки	24 (18-35)	30 (21-44)	<b>&lt;0,001</b>
Тривалість захворювання, місяці	56 (14-108)	59 (24-120)	0,162
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ</b>			
SLEDAI-2K, бали	14 (8-19)	8 (4-14)	<b>&lt;0,001</b>

Продовження таблиці 3.20

Показники	Хворі на СЧВ з люпус-нефритом (n=176)	Хворі на СЧВ без ураження нирок (n=204)	p
SLICC/ACR DI, бали	1 (1-2)	1 (0-2)	<b>0,013</b>
<b>Клінічні прояви, n (%)</b>			
Ураження шкіри	121 (69,5)	131 (64,5)	0,358
Еритема-«метелик»	74 (43,0)	66 (32,5)	<b>0,047</b>
Алопеція	59 (33,9)	57 (27,9)	0,255
Синдром Шегрена	5 (3,1)	16 (8,5)	<b>0,048</b>
Ураження слизових оболонок	62 (35,4)	66 (32,8)	0,675
Артрит	104 (59,4)	114 (59,4)	0,632
Синдром Рейно	33 (19,0)	64 (31,8)	<b>0,006</b>
Тромбоз артерій/вен	17 (9,7)	5 (2,5)	<b>0,005</b>
Некротизивний васкуліт	16 (9,2)	4 (2,0)	<b>0,003</b>
Лімфаденопатія	107 (61,1)	89 (44,3)	<b>0,002</b>
Спленомегалія	19 (10,9)	6 (3,0)	<b>0,004</b>
Серозити	83 (47,4)	60 (29,7)	<b>&lt;0,001</b>
Ураження серця	114 (65,1)	114 (56,4)	0,106
Пульмоніт	57 (32,8)	27 (13,4)	<b>&lt;0,001</b>
Ураження ЦНС	36 (20,5)	41 (20,3)	0,928
Ураження ПНС	7 (4,0)	25 (12,4)	<b>0,004</b>
Антифосфоліпідний синдром	13 (8,2)	13 (7,0)	0,842
Лихоманка	63 (37,3)	47 (24,0)	<b>0,008</b>
Схуднення	24 (16,0)	30 (16,0)	0,889
<b>Лабораторні дані</b>			
Анемія, n (%)	43 (53,7)	29 (44,6)	0,354
Лейкопенія, n (%)	41 (53,2)	37 (58,7)	0,632
Тромбоцитопенія, n (%)	26 (33,8)	20 (31,3)	0,889
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	90 (64-110)	70 (61-80)	<b>0,004</b>
ШКФ, мл/хв/1,72м <sup>2</sup>	81,7±33,4	91,4±24,7	<b>0,032</b>
ШОЕ, мм/год	28 (13-48)	21 (10-35)	<b>0,010</b>
СРБ, мг/л	6 (0-18)	8 (0-24)	0,153

Продовження таблиці 3.20

Показники	Хворі на СЧВ з люпус-нефритом (n=176)	Хворі на СЧВ без ураження нирок (n=204)	p
C3, г/л	0,87 (0,65-1,03)	0,75 (0,61-1,06)	0,532
C4, г/л	0,15±0,09	0,14±0,06	0,634
<b>Спектр аутоантитіл</b>			
АТ-дсДНК, n (%)	84 (71,8)	93 (59,2)	<b>0,042</b>
Титр АТ-дсДНК, МО/мл	23 (6-53)	13 (4-29)	<b>0,002</b>
АТ-Sm, n (%)	9 (14,5)	14 (29,2)	0,106
АТ-Ro/SSA, n (%)	28 (51,9)	29 (50,9)	0,928
АТ-La/SSB, n (%)	13 (25,0)	8 (17,8)	0,537
АТ-RNP, n (%)	12 (31,6)	19 (50,0)	0,163
АФЛ-АТ, n (%)	21 (61,8)	11 (42,3)	0,220
АТ до хроматину, n (%)	18 (72,0)	16 (53,3)	0,255
<b>Обсяг медикаментозної терапії</b>			
Пероральні ГК, n (%)	139 (79,0)	159 (77,9)	0,905
Доза ГК, мг/добу	10 (10-20)	10 (7,5-20)	0,248
Гідроксихлорохін, n (%)	102 (58,0)	144 (70,6)	<b>0,014</b>
Циклофосфамід, n (%)	7 (5,1)	2 (1,7)	0,247
Мофетилу мікофенолат, n (%)	2 (1,4)	1 (0,8)	0,889
Азатиоприн, n (%)	4 (2,9)	0 (0,0)	0,132
Метотрексат, n (%)	1 (0,7)	5 (4,2)	0,143

Базуючись на описаних виявлених відмінностях, потенційні фактори ризику оцінювали шляхом логістичного регресійного аналізу (табл. 3.21). При проведенні багатофакторного аналізу виявлено, що пульмоніт (ВШ 5,34 (95% ДІ 1,88-15,10),  $p=0,002$ ), тромбоз артерій/вен (ВШ 6,80 (95% ДІ 1,87-24,70),  $p=0,004$ ), позитивні АТ-дсДНК (ВШ 6,22 (95% ДІ 1,89-20,50),  $p=0,003$ ), вищий індекс SLEDAI-2K (ВШ 1,15 (95% ДІ 1,08-1,23),  $p<0,001$ ), молодший вік на момент дебюту захворювання (ВШ 0,96 (95% ДІ 0,93-0,99),  $p=0,003$ ) підвищують ризик ураження нирок, тоді як синдром Рейно (ВШ 0,20 (95% ДІ 0,08-0,49),  $p<0,001$ ) пов'язаний зі зниженням ризику люпус-

нефриту. Площа під відповідною ROC-кривою (AUC) становила 0,856, що вказує на дуже добру якість побудованої моделі (рис. 3.1).

Таблиця 3.21

Логістичний регресійний аналіз факторних ознак, незалежно пов'язаних  
із люпус-нефритом

Факторні ознаки	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p
Вік	-0,04±0,01	0,96 (0,95-0,98)	<0,001			
Вік на момент дебюту	-0,03±0,01	0,97 (0,95-0,99)	<0,001	-0,05±0,02	0,96 (0,93-0,99)	0,003
Індекс SLEDAI-2K	0,11±0,02	1,12 (1,08-1,15)	<0,001	0,14±0,03	1,15 (1,08-1,23)	<0,001
Індекс SLICC/ACR	0,24±0,09	1,27 (1,05-1,53)	0,012			
Еритема-«метелик»	0,42±0,21	1,54 (1,01-2,34)	0,045			
Синдром Шегрена	-1,04±0,52	0,35 (0,13-0,99)	0,047			
Синдром Рейно	-0,69±0,25	0,50 (0,31-0,81)	0,005	-1,63±0,47	0,20 (0,08-0,49)	<0,001
Тромбоз артерій/вен	1,59±0,53	4,93 (1,74-13,9)	0,003	1,92±0,66	6,80 (1,87-24,70)	0,004
Некротизивний васкуліт	1,61±0,57	4,99 (1,63-15,2)	0,005			
Лімфаденопатія	0,68±0,21	1,98 (1,31-2,99)	0,001			
Спленомегалія	1,38±0,48	3,96 (1,54-10,2)	0,004			
Серозити	0,76±0,22	2,14 (1,40-3,26)	<0,001			
Пульмоніт	1,14±0,26	3,14 (1,88-5,25)	<0,001	1,68±0,53	5,34 (1,88-15,10)	0,002
Ураження ПНС	-1,22±0,44	0,30 (0,12-0,70)	0,006			
Лихоманка	0,63±0,23	1,87 (1,19-2,94)	0,007			
Гідроксихлорохін	-0,55±0,22	0,57 (0,38-0,88)	0,01			
ШОЕ	0,01±0,01	1,01 (1,00-1,02)	0,005			
Позитивність за АТ-дсДНК	0,53±0,26	1,70 (1,01-2,84)	0,044	1,83±0,61	6,22 (1,89-20,50)	0,003
Титр АТ-дсДНК	0,06±0,002	1,01 (1,00-1,01)	0,004			

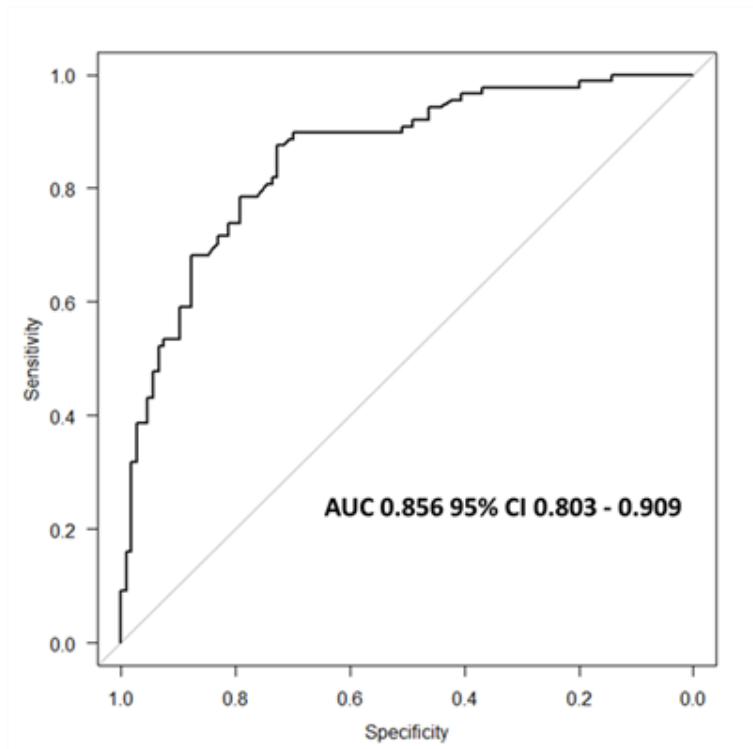


Рисунок 3.1. ROC-крива багатофакторного логістичного аналізу факторів ризику ураження нирок у хворих на СЧВ. Факторні ознаки, включені у модель: вік на момент дебюту захворювання, індекс SLEDAI-2К, синдром Рейно, тромбоз артерій/вен, пульмоніт, позитивність за АТ-дсДНК.

Серед хворих з люпус-нефритом 27 пацієнтів (15,3%) мали нефротичний синдром і 149 пацієнтів (84,7%) – протеїнурію субнефротичного діапазону (табл. 3.22). Серед пацієнтів з нефротичним синдромом була більшою частка осіб чоловічої статі порівняно з пацієнтами з субнефротичною протеїнурією (33,3% проти 12,8%,  $p=0,032$ ). Оцінка клінічних проявів СЧВ не виявила різниці між обома групами, за винятком більшої частоти тромбозів артерій/вен (29,6% проти 6,0%,  $p=0,005$ ) і меншої частоти лімфаденопатії (40,7% проти 64,9%,  $p=0,035$ ) у пацієнтів з нефротичним синдромом. Також у пацієнтів з нефротичним синдромом був вищим індекс пошкодження SLICC/ACR DI (2 (1-4) бали проти 1 (0-2) балів,  $p<0,001$ ). Пацієнти з нефротичним синдромом мали вищі рівні сироваткового креатиніну (111 (80-200) мкмоль/л проти 82,9 (60-100),  $p=0,001$ ) і нижчу ШКФ ( $62,3\pm 36,3$  мл/хв/1,72 м<sup>2</sup> проти  $86,3\pm 31,2$  мл/хв/1,72 м<sup>2</sup>,  $p=0,004$ ), ніж пацієнти з субнефротичною протеїнурією. Типи аутоантитіл були співставними в обох групах, однак титр АТ-дсДНК був значно вищим у пацієнтів з нефротичним синдромом (43 (23-54) МО/мл

проти 18 (6-46) МО/мл,  $p=0,046$ ). Не було істотної різниці між групами щодо медикаментозної терапії, за винятком азатиоприну: пацієнти з протеїнурією субнефротичного рівня рідше отримували терапію цим препаратом.

Таблиця 3.22

Клініко-лабораторні прояви хворих з люпус-нефритом залежно від наявності нефротичного синдрому

Показники	Хворі з люпус-нефритом та нефротичним синдромом (n=27)	Хворі з люпус-нефритом без нефротичного синдрому (n=149)	p
<b>Демографічні дані</b>			
Чоловіча стать, n (%)	9 (33,3)	19 (12,8)	<b>0,032</b>
Вік, роки	30 (25-42)	33 (24-42)	0,998
Вік на момент дебюту, роки	24 (18-37)	24 (19-35)	0,933
Тривалість захворювання, місяці	48 (12-96)	60 (14-120)	0,633
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ</b>			
SLEDAI-2K, бали	14 (8-18)	14 (8-19)	0,780
SLICC/ACR DI, бали	2 (1-4)	1 (0-2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Клінічні прояви, n (%)</b>			
Ураження шкіри	21 (77,8)	100 (68,0)	0,419
Еритема-«метелик»	13 (48,1)	61 (41,5)	0,668
Алопеція	8 (29,6)	51 (34,7)	0,772
Синдром Шегрена	1 (4,0)	4 (3,1)	0,682
Ураження слизових оболонок	13 (48,1)	49 (33,1)	0,209
Артрит	16 (59,3)	88 (59,5)	0,850
Синдром Рейно	5 (18,5)	28 (19,0)	0,842
Тромбоз артерій/вен	8 (29,6)	9 (6,0)	<b>0,005</b>
Некротизивний васкуліт	0 (0,0)	16 (10,9)	0,065
Лімфаденопатія	11 (40,7)	96 (64,9)	<b>0,035</b>
Спленомегалія	4 (14,8)	15 (10,1)	0,712
Серозити	12 (44,4)	71 (48,0)	0,897
Ураження серця	13 (48,1)	101 (67,8)	0,091
Пульмоніт	7 (25,9)	50 (34,0)	0,543
Ураження ЦНС	6 (22,2)	30 (20,1)	0,992

Продовження таблиці 3.22

Показники	Хворі з люпус-нефритом та нефротичним синдромом (n=27)	Хворі з люпус-нефритом без нефротичного синдрому (n=149)	p
Ураження ПНС	1 (3,8)	6 (4,1)	0,646
Антифосфоліпідний синдром	4 (16,7)	9 (6,6)	0,264
Лихоманка	8 (30,8)	55 (38,5)	0,597
Схуднення	3 (12,0)	21 (16,8)	0,757
<b>Лабораторні дані</b>			
Анемія, n (%)	9 (52,9)	34 (54,0)	0,842
Лейкопенія, n (%)	8 (50,0)	33 (54,1)	0,992
Тромбоцитопенія, n (%)	4 (25,0)	22 (36,1)	0,584
Креатинін сироватки, мкмоль/л	111 (80-200)	83 (60-100)	<b>0,001</b>
ШКФ, мл/хв/1,72м <sup>2</sup>	62,3±36,3	86,3±31,2	<b>0,004</b>
ШОЕ, мм/год	37 (28-45)	24 (12-50)	0,223
СРБ, мг/л	6,1 (0,5-12,0)	5,9 (0,0-24,0)	0,612
С3, г/л	0,825±0,146	0,908±0,295	0,524
С4, г/л	0,172±0,101	0,143±0,087	0,524
<b>Спектр аутоантитіл</b>			
АТ-дсДНК, n (%)	17 (77,3)	67 (70,5)	0,705
Титр АТ-дсДНК, МО/мл	43 (23-54)	18 (6-46)	<b>0046</b>
АТ-Sm, n (%)	2 (12,5)	7 (15,2)	0,889
АТ-Ro/SSA, n (%)	6 (46,2)	22 (53,7)	0,881
АТ-La/SSB, n (%)	2 (16,7)	11 (27,5)	0,698
АТ-RNP, n (%)	2 (18,2)	10 (37,0)	0,446
АФЛ-АТ, n (%)	5 (50,0)	16 (66,7)	0,607
АТ до хроматину, n (%)	3 (42,9)	15 (83,3)	0,152
<b>Обсяг медикаментозної терапії</b>			
Пероральні ГК, n (%)	17 (63,0)	122 (81,9)	0,069
Доза ГК, мг/добу	10 (10-15)	25 (10-30)	0,289
Гідроксихлорохін, n (%)	16 (59,3)	86 (57,7)	0,952
Циклофосфамід, n (%)	2 (8,7)	5 (4,3)	0,742
Мофетилу мікофенолат, n (%)	1 (4,3)	1 (0,9)	0,772
Азатіопрін, n (%)	4 (17,4)	0 (0,0)	<b>0,004</b>
Метотрексат, n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)	0,473



Чинники ризику нефротичного синдрому у хворих з люпус-нефритом, оцінені за допомогою логістичного регресійного аналізу, відображено в таблиці 3.23. У багатофакторному логістичному аналізі чоловіча стать (ВШ 5,21 (95% ДІ 1,77-15,30),  $p=0,003$ ) і вищий індекс SLICC/ACR DI (ВШ 2,12 (95% ДІ 1,45-3,09),  $p<0,001$ ) асоціювались з підвищеним ризиком нефротичного синдрому, тоді як лімфаденопатія (ВШ 0,31 (95% ДІ 0,12-0,80),  $p=0,02$ ) була пов'язана зі зниженим ризиком розвитку нефротичного синдрому. AUC відповідної ROC-кривої становив 0,798 (рис. 3.2), що свідчить про добру якість побудованої моделі.

Таблиця 3.23

Логістичний регресійний аналіз факторних ознак, незалежно пов'язаних з нефротичним синдромом при люпус-нефриті

Факторні ознаки	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p
Чоловіча стать	1,23±0,48	3,42 (1,34-8,7)	0,01	1,65±0,55	5,21 (1,77-15,30)	0,003
Індекс SLICC/ACR DI	0,69±0,18	1,99 (1,40-2,84)	<0,001	0,75±0,19	2,12 (1,45-3,09)	<0,001
Тромбоз артерій/вен	1,40±0,57	4,06 (1,33-12,4)	0,01			
Лімфаденопатія	-0,99±0,43	0,37 (0,16-0,86)	0,02	-1,19±0,49	0,31 (0,12-0,80)	0,020
ШКФ (СКД-ЕРІ)	0,02±0,01	0,98 (0,96-0,99)	0,007			

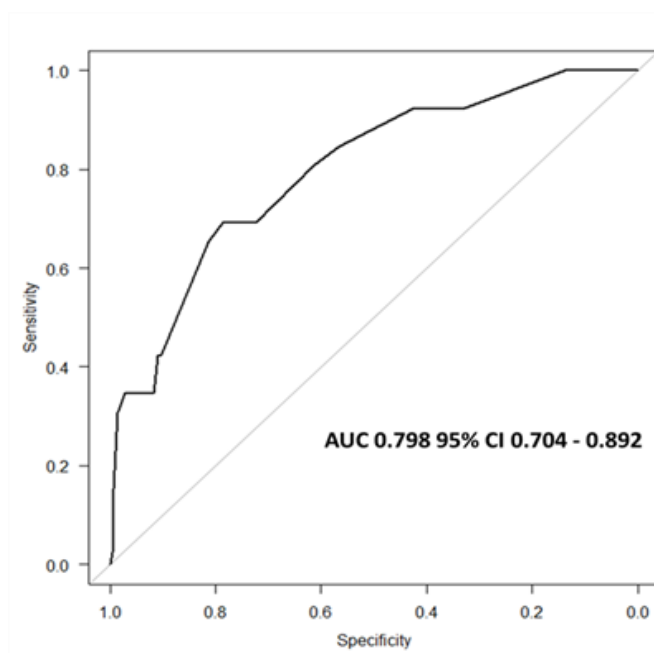


Рисунок 3.2. ROC-крива багатфакторного логістичного аналізу факторів ризику нефротичного синдрому у пацієнтів з люпус-нефритом. Факторні ознаки, включені у модель: чоловіча стать, індекс SLICC/ACR DI, лімфаденопатія.

Нами також було проаналізовано значення титру АТ-дсДНК у хворих з люпус-нефритом. Виявлено помірний позитивний кореляційний зв'язок рівнів АТ-дсДНК з ознаками активного нефриту згідно ниркового домену SLEDAI-2K: добовою протеїнурією ( $r=0,347$ ,  $p=0,02$ ), протеїнурією за даними загального аналізу сечі ( $r=0,406$ ,  $p<0,01$ ), гематурією ( $r=0,533$ ,  $p<0,01$ ) і піурією ( $r=0,509$ ,  $p<0,01$ ). При застосуванні ROC-аналізу та побудові відповідної кривої (рис. 3.3) було визначено оптимальне порогове значення АТ-дсДНК  $>12,5$  МО/мл для виявлення активних ниркових проявів із чутливістю 81,2% (95% ДІ 63,6-92,8), специфічністю 69,2% (95% ДІ 48,2-85,7), позитивною прогностичною цінністю 76,5% (95% ДІ 58,8-89,3), негативною прогностичною цінністю 75,0% (95% ДІ 53,3-90,2). Площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,801 (95% ДІ 0,685-0,917), що вказує на дуже добру якість побудованої моделі.

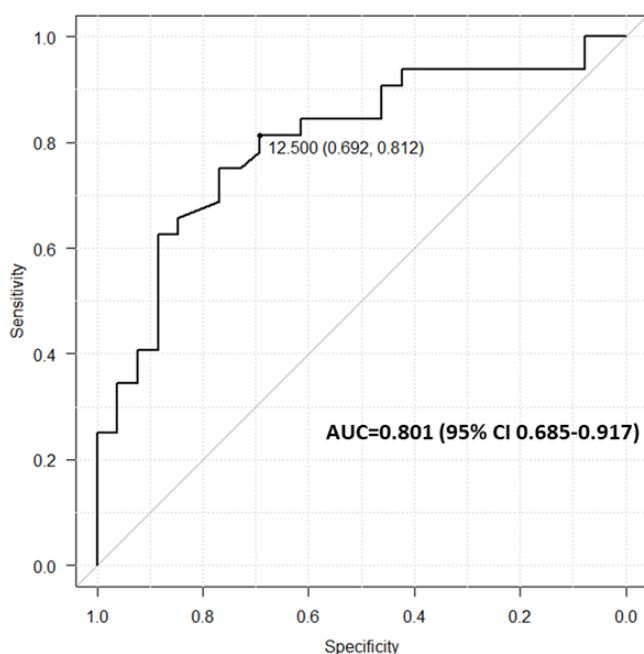


Рисунок 3.3. ROC-крива для моделі виявлення активного захворювання нирок у хворих на СЧВ за значенням титру АТ-дсДНК.

Отже, наша когорта українських пацієнтів з люпус-нефритом демонструє певні відмінності в демографічних, клінічних і лабораторних показниках порівняно з хворими на СЧВ без ураження нирок. Зокрема, у хворих з люпус-нефритом спостерігалася значно більша частота еритематозного висипу на обличчі у вигляді метелика, лімфаденопатії, спленомегалії, серозитів, пульмоніту, лихоманки, некротизивного васкуліту та тромбозу артерій/вен; тоді як феномен Рейно, синдром Шегрена, ураження ПНС частіше виникали у хворих на СЧВ без ураження нирок. У хворих з люпус-нефритом спостерігались вищі значення індексу SLEDAI-2K та ШОЕ без суттєвих відмінностей у рівнях СРБ. Частота виявлення та титр АТ-дсДНК були достовірно вищими у хворих на люпус-нефрит порівняно з пацієнтами без ураження нирок. Більше того, титри АТ-дсДНК асоціювались також з вираженістю протеїнурії, гематурії та піурії як ознаками активного захворювання нирок.

### **3.5. Ураження нервової системи, поширеність нейропсихіатричних симптомів у хворих на системний червоний вовчак та їх асоціація з маркерами запалення та спектром аутоантитіл**

Першим етапом вивчення поширеності та клініко-лабораторних асоціацій нейропсихіатричних симптомів СЧВ був крос-секційний аналіз даних медичної документації всіх хворих із доступними відомостями щодо стану нервової системи. Загалом ураження нервової системи спостерігалось у 114 хворих (26,5%), при цьому прояви з боку ЦНС мали місце у 81 хворого (18,8%), ПНС – 22 хворих (5,1%), одночасне ураження ЦНС та ПНС – 11 хворих (2,6%).

У структурі уражень ЦНС (рис. 3.4) в обстежених хворих домінували цереброваскулярні порушення (n=67; 72,8%), головний біль (n=20; 21,7%) та судомні розлади (n=16; 17,4%). З меншою частотою спостерігались тривожні (n=10; 10,9%), когнітивні (n=6; 6,5%) та рухові розлади (n=3; 3,3%). Найрідше реєструвались психоз (n=3; 3,3%), гостра сплутаність свідомості (n=3; 3,3%) та мієлопатія (n=1; 1,1%). Варто значити, що у ¼ пацієнтів (n=23; 25,0%) одночасно спостерігались комбінації різних проявів з боку ЦНС.



Рисунок 3.4. Структура ураження ЦНС у загальній когорті хворих на СЧВ.

Основним проявом ураження ПНС серед обстежених хворих була полінейропатія (n=28; 84,8%), у 5 пацієнтів (15,2%) спостерігалась нейропатія черепно-мозкових нервів (рис. 3.5).

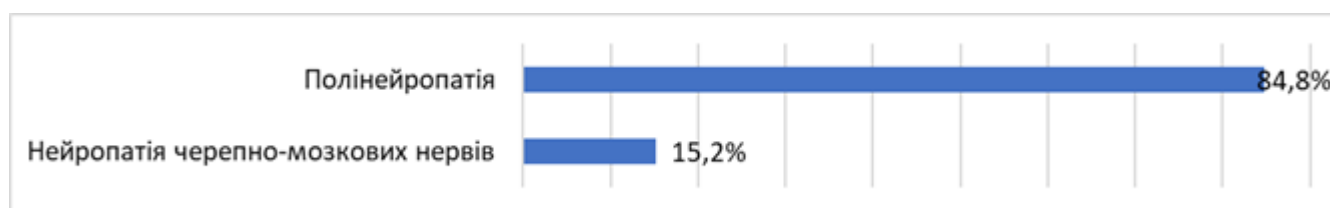


Рисунок 3.5. Структура ураження ПНС у загальній когорті хворих на СЧВ.

Хворі з ураженням нервової системи мали достовірно вищі показники індексів активності SLEDAI-2K (14 (9-20) проти 8 (5-14) балів,  $p < 0,001$ ) та пошкодження SLICC/ACR DI (1 (1-2) проти 1 (0-2) балів,  $p < 0,001$ ) порівняно з пацієнтами без неврологічних проявів (табл. 3.24). Більшість пацієнтів з ураженням нервової системи мали високу активність СЧВ (SLEDAI-2K  $> 10$  балів; 64,9%), майже половина - середній ступінь незворотних ушкоджень органів і систем (SLICC/ACR DI  $\geq 2$  балів; 48,6%). Частота застосування ГК та імуносупресивних препаратів в обох групах статистично не відрізнялась.

Таблиця 3.24

Клінічні та лабораторні прояви СЧВ у хворих з наявністю чи відсутністю ураження нервової системи згідно даних медичної документації

Показники	Хворі на СЧВ з ураженням нервової системи (n=114)	Хворі на СЧВ без ураження нервової системи (n=316)	p
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ</b>			
SLEDAI-2K, бали	14 (9-20)	8 (5-14)	<b>&lt;0,001</b>
Низька активність (SLEDAI-2K ≤4)	13 (11,4)	73 (23,7)	<b>0,005</b>
Помірна активність (SLEDAI-2K 5-10)	27 (23,7)	115 (36,4)	<b>0,016</b>
Висока активність (SLEDAI-2K >10)	74 (64,9)	126 (39,9)	<b>&lt;0,001</b>
SLICC/ACR DI, бали	1 (1-2)	1 (0-2)	<b>&lt;0,001</b>
SLICC/ACR DI ≥2 балів	54 (48,6)	105 (33,2)	<b>0,006</b>
<b>Клінічні прояви, n (%)</b>			
Ураження шкіри	85 (75,9)	202 (64,5)	<b>0,033</b>
Ураження слизових оболонок	41 (36,6)	114 (36,5)	0,920
Ураження опорно-рухового апарату	100 (89,3)	282 (89,8)	0,984
Ураження судин	70 (62,5)	156 (49,8)	<b>0,028</b>
Синдром Рейно	38 (34,2)	73 (23,5)	<b>0,044</b>
Ліведо	18 (16,2)	34 (11,0)	0,219
Тромбоз артерій	9 (14,1)	2 (1,0)	<b>&lt;0,001</b>
Тромбоз вен	3 (4,7)	19 (9,7)	0,290
Васкуліт	21 (18,9)	20 (6,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ураження системи мононуклеарних фагоцитів	66 (58,9)	166 (53,0)	0,333
Ураження нирок	41 (36,6)	151 (47,8)	0,052
Серозити	32 (28,6)	129 (41,2)	<b>0,022</b>
Ураження серця	69 (62,2)	165 (52,7)	0,106
Ураження легень	52 (46,0)	121 (38,7)	0,212
Синдром Шегрена	9 (8,8)	20 (6,9)	0,689
Антифосфоліпідний синдром	17 (16,8)	22 (7,4)	<b>0,017</b>
Лихоманка	25 (23,6)	102 (33,2)	0,077
Схуднення	15 (15,3)	53 (18,6)	0,556

Продовження таблиці 3.24

Показники	Хворі на СЧВ з ураженням нервової системи (n=114)	Хворі на СЧВ без ураження нервової системи (n=316)	p
<b>Лабораторні дані</b>			
Гематологічний синдром	47 (85,5)	99 (64,3)	<b>0,003</b>
Анемія, n (%)	27 (50,9)	61 (42,1)	0,343
Лейкопенія, n (%)	30 (56,6)	72 (50,0)	0,510
Тромбоцитопенія, n (%)	13 (24,5)	33 (23,7)	0,944
ШОЕ, мм/год	20 (9-35)	22 (12-43)	0,076
СРБ, мг/л	0,4 (0,0-10,5)	8,6 (0,0-24,0)	<b>&lt;0,001</b>
С3, г/л	0,79±0,23	0,87±0,25	0,373
С4, г/л	0,14±0,09	0,14±0,07	0,897
<b>Спектр аутоантитіл</b>			
АТ-дсДНК, n (%)	42 (60,0)	168 (68,0)	0,272
АТ-Sm, n (%)	6 (17,6)	26 (25,0)	0,498
АТ-Ro/SSA, n (%)	16 (51,6)	61 (53,5)	0,984
АТ-La/SSB, n (%)	3 (12,0)	21 (22,3)	0,365
АТ-RNP, n (%)	11 (42,3)	32 (41,0)	0,905
АТ до хроматину, n (%)	9 (50,0)	34 (58,6)	0,712
АФЛ-АТ, n (%)	21 (61,8)	38 (62,3)	0,819
IgM до кардіоліпіну, n (%)	11 (45,8)	9 (14,8)	<b>0,010</b>
IgG до кардіоліпіну, n (%)	6 (25,0)	18 (29,5)	0,881
АТ до β2-глікопротеїну	5 (20,8)	2 (3,4)	<b>0,049</b>
Вовчаковий антикоагулянт	11 (45,8)	17 (27,9)	0,194

У хворих на СЧВ із ураженням нервової системи частіше спостерігались шкірні прояви (75,9% проти 64,5%,  $p=0,033$ ), проте частота серозитів була достовірно меншою (28,6% проти 41,2%,  $p=0,022$ ), ніж у пацієнтів без неврологічних порушень. Ураження судин мало місце у більшості хворих з ураженням ЦНС/ПНС (62,5%), при цьому майже весь спектр судинних уражень у цієї групи хворих спостерігався достовірно частіше порівняно з пацієнтами без

нейропсихіатричних проявів: синдром Рейно (34,2% проти 23,5%;  $p=0,044$ ), васкуліт (18,9% проти 6,5%;  $p<0,001$ ), тромбоз артерій (14,1% проти 9,7%;  $p<0,001$ ). Відповідною була і відмінність частоти антифосфоліпідного синдрому, який у хворих з неврологічними проявами спостерігався вдвічі частіше (16,8% проти 7,4%,  $p=0,017$ ), ніж у хворих без них. За частотою ураження слизових оболонок, опорно-рухового апарату, системи мононуклеарних фагоцитів, нирок, серця, легень, конституційних симптомів, синдрому Шегрена групи статистично не відрізнялись. Гематологічні порушення достовірно частіше реєструвались у хворих на СЧВ із ураженням нервової системи (85,5%), ніж у пацієнтів без неврологічних порушень (64,3%,  $p=0,003$ ). Однак при окремому аналізі частоти виявлення анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії відмінності між групами не досягли статистичної значущості.

При порівнянні рівнів традиційних запальних маркерів було виявлено, що рівні ШОЕ у хворих обох груп майже не відрізнялись, тоді як рівень СРБ у хворих з ураженням ЦНС/ПНС був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів без неврологічних порушень (0,4 (0,0-10,5 мг/л проти 8,6 (0,0-24,0) мг/л,  $p<0,001$ ). Під час аналізу спектру специфічних вовчакових аутоантитіл виявлено достовірно частіше виявлення IgM-АТ до кардіоліпіну (45,8% проти 14,8%,  $p=0,01$ ) та АТ до  $\beta 2$ -глікопротеїну (20,8% проти 3,4%,  $p=0,049$ ) у хворих з ураженням нервової системи.

Другим етапом оцінки поширеності нейропсихіатричних симптомів було анкетування хворих у проспективній частині дослідження. У анкетуванні взяли участь 35 хворих на СЧВ: 32 жінки (91,4%) та 3 чоловіки (8,6%). Середній вік хворих становив  $36,6 \pm 12,9$  років, медіана тривалості захворювання СЧВ – 36 (23-96) місяців. Пацієнти заповнили просту анкету оцінки наявності НП симптомів, розроблену Mosca M. et al. (Додаток В) [165]. За результатами анкетування пацієнтів було розподілено на 2 групи: I – позитивний результат, що свідчить про наявність НП симптомів ( $n=14$ ; 40,0%), II – негативний результат, що свідчить про відсутність НП СЧВ ( $n=21$ ; 60,0%).

Поширеність раніше діагностованого НП СЧВ згідно даних медичної документації серед пацієнтів, які заповнювали опитувальник, становила 25,7%, включаючи ураження ЦНС (8 хворих; 22,9%) та ПНС (3 хворих; 8,6%). Найчастішим проявом ураження ЦНС був головний біль (5 хворих; 62,5%), з однаковою частотою (1 хворий; 12,5%) спостерігались цереброваскулярне захворювання, судомний розлад та тривожні розлади (рис. 3.6). Основним симптомом ураження ПНС була полінейропатія (2 хворих; 66,7%), у 1 пацієнта (33,3%) спостерігалась нейропатія черепно-мозкових нервів (рис. 3.7).



Рисунок 3.6. Прояви ураження ЦНС згідно даних медичної документації у хворих на СЧВ, які заповнювали опитувальник.

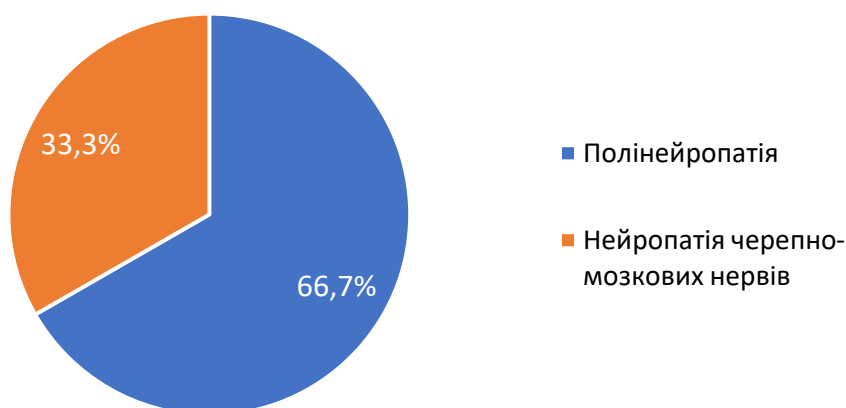


Рисунок 3.7. Прояви ураження ПНС згідно даних медичної документації у хворих на СЧВ, які заповнювали опитувальник.



Позитивний результат опитувальника, який вказує на наявність НП проявів СЧВ, отримано у 14 (40,0%) пацієнтів. Зокрема, позитивний результат I (неврологічної) частини анкети отримано у 7 (20,0%) хворих, II (психіатричної) частини – у 2 (5,7%) хворих, одночасно I і II частин – 5 (14,3%) хворих. При цьому 64,3% пацієнтів з позитивним результатом опитувальника не мали раніше діагностованого ураження нервової системи. Зокрема, психіатричні прояви СЧВ клінічно були діагностовані лише в 1 пацієнта, тоді як за даними анкетування вони спостерігались у 7 осіб.

Асоціації НП проявів СЧВ, виявлених за допомогою опитувальника, з віком, статтю, тривалістю захворювання не спостерігалось (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Клініко-демографічні характеристики хворих на СЧВ з наявністю чи відсутністю НП проявів за результатами анкетування

Показник	Хворі на СЧВ із НП проявами (n=14)	Хворі на СЧВ без НП проявів (n=21)	p
Чоловіки, %	7,1	9,5	0,712
Вік, роки	38,9±14,6	35,0±11,7	0,385
Вік на момент дебюту, роки	34,2±15,3	26,6±9,5	0,127
Тривалість захворювання, місяці	36 (24-60)	36 (23-168)	0,790

У групі хворих з позитивним результатом опитувальника спостерігалась вища частота артриту (85,7% проти 42,9%,  $p=0,029$ ), еритематозного висипу на обличчі у вигляді метелика (71,4% проти 23,8%,  $p=0,015$ ) та алопеції (64,3% проти 23,8%,  $p=0,041$ ) порівняно з пацієнтами без НП СЧВ. Не виявлено відмінностей між групами щодо частоти ураження слизових і серозних оболонок, нирок, судин, легень, серця, нервової системи (згідно даних попередньої медичної документації), гематологічних проявів, конституційних симптомів, лімфаденопатії, синдрому Шегрена, антифосфоліпідного синдрому (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

Клінічні та лабораторні прояви СЧВ у хворих з наявністю чи відсутністю НП проявів за результатами анкетування

Клінічний домен	Хворі на СЧВ із НП проявами (n=14)		Хворі на СЧВ без НП проявів (n=21)		p
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
Еритема-«метелик»	10	71,4 (43,3-92,6)	5	23,8 (7,8-45,2)	<b>0,015*</b>
Алопеція	9	64,3 (35,8-88,1)	5	23,8 (7,8-45,2)	<b>0,041*</b>
Ураження слизових оболонок	7	50,0 (22,7-77,3)	9	42,9 (21,8-65,3)	0,945
Ураження серозних оболонок	3	21,4 (3,7-48,5)	5	23,8 (7,8-45,2)	0,804
Артрит	12	85,7 (60,8-99,0)	9	42,9 (21,8-65,3)	<b>0,029*</b>
Нефрит	3	21,4 (3,7-48,5)	10	47,6 (25,9-69,8)	0,224
Ураження ЦНС	4	28,6 (7,4-56,7)	4	19,0 (4,9-39,5)	0,806
Ураження ПНС	2	14,3 (1,0-39,2)	1	4,8 (0,0-18,7)	0,712
Лімфаденопатія	5	35,7 (11,9-64,2)	13	61,9 (39,3-82,0)	0,241
Ураження судин	10	71,4 (43,3-92,6)	10	47,6 (25,9-69,8)	0,296
Ураження легень	2	14,3 (1,0-39,2)	0	0,0 (0,0-8,7)	0,310
Ураження серця	2	14,3 (1,0-39,2)	1	4,8 (0,0-18,7)	0,721
Гематологічні прояви	8	66,7 (35,4-91,4)	16	76,2 (54,8-92,2)	0,855
Анемія	5	41,7 (14,0-72,6)	9	42,9 (21,8-65,3)	0,766
Лейкопенія	5	41,7 (14,0-72,6)	13	61,9 (39,3-82,0)	0,453
Тромбоцитопенія	2	16,7 (1,1-45,3)	10	47,6 (25,9-69,8)	0,154
Лихоманка	6	42,9 (17,0-71,0)	7	33,3 (14,3-55,8)	0,835
Схуднення	2	15,4 (1,0-42,0)	5	25,0 (8,2-47,2)	0,820
Синдром Шегрена	1	7,7 (0,0-30,3)	2	10,0 (0,8-27,8)	0,699
Антифосфоліпідний синдром	1	7,1 (0,0-28,1)	1	5,0 (0,0-19,7)	0,633
Примітки. *достовірна відмінність (p<0,05) між групами					

Хоча показник індексу активності SLEDAI-2K був дещо вищим у пацієнтів з позитивним результатом анкети ( $13,4 \pm 5,5$  проти  $10,9 \pm 4,9$  у хворих без НП СЧВ), різниця не досягла статистичної значущості (табл. 3.27). Подальший аналіз із застосуванням логістичної регресії виявив, що вищі значення індексу SLEDAI-2K

(ВШ 1,2, 95% ДІ 1,1-1,5,  $p=0,046$ ) і поліартрит (ВШ 6,8, 95% ДІ 1,4-33,3,  $p=0,01$ ) асоціювались з позитивним результатом анкетування для виявлення НП проявів у хворих на СЧВ. Середнє значення комплекменту С4 було значно нижчим у пацієнтів з НП СЧВ ( $0,11\pm 0,05$  г/л), ніж у пацієнтів без НП СЧВ ( $0,19\pm 0,07$  г/л;  $p=0,042$ ). Проте групи суттєво не відрізнялися за величинами С3, ШОЕ, СРБ.

Таблиця 3.27

Рівень запальних маркерів, компонентів комплекменту та індекс активності СЧВ залежно від наявності чи відсутності НП проявів за результатами анкетування

Показник	Хворі на СЧВ із НП проявами (n=14)		р
	Me (QI-QIII)	Me (QI-QIII)	
СРБ, мг/л	11,1 (1-13,5)	10,9 (4,4-18,5)	0,929
ШОЕ, мм/год	17 (13-33)	22,5 (15,5-35)	0,724
С3, г/л	$0,75\pm 0,19$	$0,93\pm 0,29$	0,211
С4, г/л	$0,11\pm 0,05$	$0,19\pm 0,02$	<b>0,042*</b>
SLEDAI-2K, бали	13,4 $\pm$ 5,5	10,9 $\pm$ 4,9	0,171

Примітки. \* достовірна відмінність ( $p<0,05$ ) між групами

Не знайдено відмінностей між групами щодо частоти виявлення окремих специфічних аутоантитіл в сироватці крові (табл. 3.28).

Таблиця 3.28

Частота виявлення аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від наявності чи відсутності НП проявів за результатами анкетування

Показник	Хворі на СЧВ із НП проявами (n=14)		Хворі на СЧВ без НП проявів (n=21)		р
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
АТ-дсДНК	9	69,2 (39,6-92,1)	18	85,7 (66,7-97,5)	0,473
АТ-Sm	3	30,0 (4,8-65,0)	2	12,5 (0,9-34,5)	0,567
АТ-Ro/SSA	4	57,1 (14,8-93,8)	6	37,5 (14,6-63,8)	0,679
АТ-La/SSB	3	42,9 (6,2-85,2)	1	7,7 (0,0-30,3)	0,227
АТ-RNP	4	66,7 (17,4-99,2)	6	40,0 (15,7-67,3)	0,543
АФЛ-АТ	2	28,6 (1,0-73,2)	5	50,0 (17,2-82,8)	0,703

Середня доза пероральних ГК у преднізолоновому еквіваленті була значно вищою у пацієнтів з НП СЧВ (20 (10-20) мг/добу), ніж у пацієнтів без НП СЧВ (5 (0-12) мг/добу;  $p=0,029$ ). Залежності між використанням гідроксихлорохіну та НП СЧВ виявлено не було (53,8% проти 52,4%,  $p=0,788$ ).

Отже, результати нашого дослідження демонструють, що ураження нервової системи є окремим клінічним фенотипом СЧВ. Хворі з ураженням нервової системи мають вищі показники індексів активності та пошкодження порівняно з пацієнтами без неврологічних проявів. У хворих на СЧВ із ураженням нервової системи частіше спостерігаються шкірні прояви, ураження судин, антифосфоліпідний синдром, гематологічні порушення, частіше виявляються IgM-АТ до кардіоліпіну та АТ до  $\beta$ 2-глікопротеїну, проте частота серозитів та рівень СРБ є порівняно низькими. За результатами анкетування позитивний результат опитувальника, що свідчить про наявність НП проявів СЧВ, отримано у 40% пацієнтів. Більше половини з них не мали раніше діагностованого ураження нервової системи. Клініко-лабораторні асоціації у хворих з НП СЧВ за результатами анкетування дещо відрізнялись від таких у пацієнтів з підтвердженим ураженням нервової системи за даними медичної документації. Це можна пояснити різницею в об'ємі вибірок, а також різним спектром і тяжкістю нейропсихіатричних проявів. Так, у хворих з ураженням ЦНС згідно даних медичної документації домінуючим проявом було цереброваскулярне захворювання, тоді як у групі НП СЧВ за даними анкетування переважали так звані «м'які» НП симптоми (головний біль, психіатричні симптоми).

Підсумовуючи цей розділ дисертаційної роботи, можемо підтвердити існування певного взаємозв'язку між традиційними лабораторними маркерами запалення, спектром аутоантитіл та клініко-лабораторними особливостями СЧВ. Серед гендерних відмінностей звертає на себе увагу частіше виявлення АТ-Ro/SSA у жінок порівняно з чоловіками, проте активність захворювання та рівні маркерів запалення у осіб різної статі є співставними. Аналіз різних вікових категорій дебюту захворювання виявив частіше виявлення АТ-дсДНК у хворих з дебютом СЧВ у дитячому та дорослому віці.

Більше половини хворих на СЧВ мають підвищені рівні ШОЕ та СРБ, які корелюють між собою. У хворих на СЧВ старшого віку спостерігаються вищі рівні СРБ, проте порівняно нижча активність захворювання. Підвищений рівень СРБ асоціюється з ураженням серозних та слизових оболонок, синдромом Шегрена та анемією. Натомість шкірні та нейропсихіатричні прояви СЧВ супроводжуються порівняно нижчим рівнем СРБ. Хворі на СЧВ із помірним та високим ступенем незворотних ушкоджень органів мають порівняно високі рівні СРБ. Підвищений рівень ШОЕ асоціюється з серозитами (за винятком перикардиту), артритом, нефритом, пульмонітом, ураженням серця, системи мононуклеарних фагоцитів, конституційними симптомами, анемією та позитивністю за АТ-Ro/SSA. З активністю захворювання корелюють рівні ШОЕ, для СРБ такого взаємозв'язку підтвердити не вдалось.

Нами також продемонстровано зв'язок між спектром аутоантитіл та клінічними особливостями СЧВ. Позитивність тільки за АТ-дсДНК асоціюється з молодшим віком дебюту захворювання та ураженням опорно-рухового апарату. Натомість копозитивність за АТ-дсДНК та іншими аутоантитілами (окрім АТ-Sm) асоціюється з ураженням нирок, лімфаденопатією зі спленомегалією, лихоманкою, лейкопенією, проте частота ураження судин, шкіри та її придатків у таких пацієнтів є порівняно низькою. Водночас величина титру АТ-дсДНК у хворих на СЧВ асоціюється з активністю захворювання. Для хворих, позитивних за АТ-Sm, характерною є порівняно висока частота шкірних проявів, ураження судин, схуднення, гематологічних порушень та гіпокомплементації. Позитивність за АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB асоціюється із пізнім дебютом захворювання, низькою активністю СЧВ, шкірними проявами у вигляді дискоїдного висипу, синдромом Шегрена, ураженням ПНС, проте нижчою частотою ураження нирок. У хворих з позитивними АФЛ-АТ спостерігається молодший вік дебюту захворювання, вищий ступінь незворотніх пошкоджень органів, вища частота ураження судин, ЦНС та нирок, нижча частота суглобового синдрому. Рівні маркерів запалення у хворих з різним спектром аутоантитіл є співставними.

Окремо ми проаналізували значення маркерів запалення та специфічних аутоантитіл у хворих на СЧВ з різними клінічними фенотипами. Зокрема, суглобовий

синдром в українській популяції хворих на СЧВ зустрічається у 84% випадків та асоціюється з вищим індексом активності захворювання і позитивністю за АТ-дсДНК без відмінностей у рівнях ШОЕ та СРБ.

Крім того, у спільному дослідженні з іншими авторами (Матіяшук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ) на 100 хворих з СЧВ було встановлено, що середні значення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (сурогатний маркер ураження артеріальних судин) у хворих з підвищеним рівнем СРБ (n=70) були знижені на 35,1% порівняно з контролем ( $7,5 \pm 0,7\%$  проти  $11,6 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,001$ ), а у хворих з нормальним рівнем СРБ (n=30) – на 25,9% ( $8,6 \pm 0,7\%$  проти  $11,6 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,001$ ; різниця між групами з різними рівнями СРБ недостовірна). Не було виявлено значущої кореляційної залежності між величинами СРБ і ЕЗВД ( $r = 0,10$ ,  $p > 0,05$ ), і за результатами множинного лінійного регресійного аналізу рівень СРБ не увійшов до переліку незалежних детермінант ЕЗВД. Тобто не отримано інформації про можливий вплив рівня СРБ на дисфункцію ендотелію артеріальних судин.

Ураження нирок при СЧВ асоціюється з вищими значеннями індексу SLEDAI-2K та ШОЕ без суттєвих відмінностей у рівнях СРБ. У хворих з люпус-нефритом частіше виявляють АТ-дсДНК, а їх титри асоціюються з вираженістю протеїнурії, гематурії та піурії як ознаками активного захворювання нирок.

Хворі з ураженням нервової системи мають достовірно вищі показники індексів активності та пошкодження, частоту виявлення ІgМ-АТ до кардіоліпіну та АТ до  $\beta$ 2-глікопротеїну, проте рівень СРБ є порівняно низьким. Більше половини пацієнтів з наявними НП проявами за результатами опитувальника не мали раніше діагностованого ураження нервової системи, що підтверджує доцільність проведення анкетного скринінгу для виявлення НП симптомів у хворих на СЧВ.

Основні положення та результати цього розділу дисертації висвітлені у таких публікаціях [6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 114, 115, 116, 118, 119, 121]:

1. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Спектр клінічних проявів, аутоантитіла та рівень маркерів запалення у чоловіків із системним червоним вовчаком. Медична наука України 2022;18(4):21-30. doi:10.32345/2664-4738.4.2022.04.

2. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Matiyashchuk IG. Clinical and immunological characteristics of patients with juvenile-, adult- and late-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):612-613. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1237.

3. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ. Клінічні та імунологічні особливості системного червоного вовчака залежно від віку хворих на момент дебюту захворювання. Тези міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020», Дніпро, 3-4 грудня 2020 р., Т.2:579-580 с.

4. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Clinical phenotypes of systemic lupus erythematosus with regard to age at disease onset. *Traditional medicine and pharmacology. Achievements, innovations, and alternatives: collective monograph Gryshchenko V, etc. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2021. p.p. 56-61, ref. 113-127 on p.301-303. doi: 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II.*

5. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ, Юр'єва ГО. Спектр дебютних клініко-лабораторних проявів системного червоного вовчака у осіб різних вікових категорій. Тези IV Наукового симпозиуму з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченого пам'яті В.В. Поворознюка (21-22 жовтня 2021 року, м. Київ). *Біль, суглоби, хребет* 2021;11(3):77-78.

6. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ, Юр'єва ГО, Петелицька ЛБ. Частота та клінічні асоціації підвищення рівня С-реактивного білка у хворих на системний червоний вовчак. *Укр. ревматол. журн.* 2021;3(85):91.

7. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Імунологічні субтипи системного червоного вовчака та їх клінічні асоціації. Матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя», Харків, 4 листопада 2020 р., 174 с.

8. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Clinical and laboratory characteristics of patients with articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Bol', sustavy, pozvonočnik.* 2022;12(3):108-113. doi: 10.22141/pjs.12.3.2022.336.

9. Матіяшук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ, Коляденко ДІ. Порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на системний червоний вовчак: асоціація з ураженням нирок, маркерами запалення та аутоантитілами. *Нирки* 2020;9(1):14-19. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196912.

10. Матіяшук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ, Коляденко ДІ. Асоціація порушення вазорегулювальної функції ендотелію з маркерами запалення та аутоантитілами у хворих на системний червоний вовчак. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Івано-Франківськ, 23 квітня 2020 р., 35 с.

11. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Stepanova NM, Matiyashchuk IG. Prediction of atherosclerosis development and modification of its risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Hypertension* 2023;41(3):e139-e140. doi: 10.1097/01.hjh.0000940208.99079.45.

12. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Iaremenko KM, Matiyashchuk IG. Lupus nephritis: clinical characteristics, serological associations, pattern of pro- and anti-inflammatory markers. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2023;2(78):69-80. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.08.

13. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Prevalence and clinical associations of neuropsychiatric symptoms among patients with systemic lupus erythematosus. The XII International Science Conference «Topical tendencies of science and practice», December 07-10, 2021, Edmonton, Canada. 601 p. doi: 10.46299/ISG.2021.II.XII.

14. Коляденко ДІ, Яременко ОБ, Нагірна МІ. Нейропсихіатричні прояви у хворих на системний червоний вовчак: поширеність, клінічні та лабораторні асоціації. *Український ревматологічний журнал* 2023;1(91):1-7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17688.



## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10, АНТИТІЛ ДО СРБ ТА ПРЕСЕПСИНУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

#### 4.1. Відмінності сироваткових рівнів запальних, протизапальних маркерів і пресепсину у хворих на системний червоний вовчак залежно від їх демографічних характеристик

За демографічними та клінічними характеристиками 79 хворих, яким визначали додаткові лабораторні показники запального синдрому, не відрізнялись від загальної когорти пацієнтів з проспективної частини дослідження (розділ 2, табл. 2.1). Серед обстежених пацієнтів було 68 жінок (86,1%) та 11 чоловіків (13,9%). Вік хворих на момент включення в дослідження становив в середньому 37 (29-48) років, на момент дебюту СЧВ – 30 (22-41) років. Серед включених в дослідження хворих 25,3% на час первинного звернення не отримували лікування ГК та/або імуносупресивними препаратами, 59,5% отримували неадекватне лікування зі збереженням неприйнятної активності захворювання (індекс SLEDAI-2K >5 балів), 15,2% мали ремісію або низьку активність СЧВ (згідно критеріїв Franklyn K. et al. [94]: індекс SLEDAI-2K ≤4 балів, доза преднізолону (або еквіваленту) ≤7,5 мг/добу) і не потребували корекції лікування.

Отримані результати про сироваткові рівні додаткових лабораторних показників у хворих на СЧВ на момент первинного звернення та у групі контролю наведено у таблиці 4.1. У жодного обстеженого пацієнта з СЧВ чи практично здорової особи з групи контролю показники прокальцитоніну та пресепсину не перевищували цифр, які вказують на наявність бактеріальної інфекції (>0,5 нг/мл для прокальцитоніну [40, 215], >600 пг/мл для пресепсину [80, 157]). У хворих на СЧВ порівняно з контрольною групою спостерігались достовірно вищі рівні вчСРБ (p=0,023), АТ-СРБ (p=0,021), ІЛ-6 (p=0,001) та пресепсину (p<0,001). Чоловіки з СЧВ мали достовірно вищий рівень пресепсину порівняно з жінками (180 (140-156) пг/мл проти 130 (90-170) пг/мл, p=0,02). Значущих відмінностей між сироватковими рівнями інших досліджуваних показників у жінок і чоловіків з СЧВ виявлено не було.

Таблиця 4.1

Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у хворих на СЧВ залежно від статі та порівняно з контролем

Показник	Хворі на СЧВ				Контроль (n=17)	p <sup>#</sup>
	Усі хворі (n=79)	Жінки (n=68)	Чоловіки (n=11)	p*		
SLEDAI-2К, бали	8 (6-13)	8 (5-12)	14 (8-22)	0,116	-	-
ШОЕ, мм/год	23 (14-37)	26 (13-36)	21 (17-40)	0,871	-	-
СРБ, мг/л	7,3 (2,2-16,0)	6,1 (1,6-14,3)	13,0 (6,0-45,0)	0,100	-	-
вчСРБ, мг/л	7,2 (4,7-16,8)	7,2 (2,8-15,2)	7,1 (5,6-30,3)	0,405	1,6 (1,5-6,2)	<b>0,023</b>
АТ-СРБ, нг/мл	6,9 (4,8-11,2)	6,7 (4,9-11,1)	10,1 (3,4-16,1)	0,893	4,3 (4,0-5,1)	<b>0,021</b>
ІЛ-6, пг/мл	5,4 (2,4-14,4)	5,1 (2,3-10,7)	20,7 (4,3-38,1)	0,093	1,2 (0,0-1,2)	<b>0,001</b>
ІЛ-10, пг/мл	9,3 (3,0-28,8)	9,3 (3,0-28,8)	10,4 (3,0-30,9)	0,970	11,7 (0,0-26,6)	0,547
Пресепсин, пг/мл	137 (95-197)	130 (90-170)	180 (140-156)	<b>0,020</b>	66 (62-77)	<b>&lt;0,001</b>
Прокальцитонін, нг/мл	0,207 (0,152-0,288)	0,198 (0,152-0,296)	0,242 (0,172-0,254)	0,763	0,217 (0,185-0,247)	0,818

Примітки. \* вірогідність відмінності між жінками та чоловіками з СЧВ;  
# вірогідність відмінності між групою хворих на СЧВ та контролем.

У хворих на СЧВ старшого віку ( $\geq 50$  років) рівень вчСРБ був достовірно вищим (15,2 (7,2-28,5) мг/л), ніж у молодших пацієнтів (5,6 (1,7-11,4) мг/л у віковій категорії 18-25 років, 6,9 (2,8-15,2) мг/л у віковій категорії 26-49 років,  $p=0,025$ ) (табл. 4.2). Ці результати узгоджуються із описаним у розділі 3.2. позитивним кореляційним зв'язком між рівнем СРБ та віком хворих на СЧВ. Статистично значущих відмінностей між середніми значеннями ШОЕ, АТ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, пресепсину, прокальцитоніну у різних вікових групах хворих на СЧВ знайдено не було. Проте звертає на себе увагу тенденція до зворотної залежності між рівнями вчСРБ і АТ-СРБ в трьох групах хворих, що дозволяє розглядати можливість «блокування» молекул СРБ специфічними антитілами.

Таблиця 4.2

Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у хворих на СЧВ залежно від віку на момент включення в дослідження

Показник	18-25 років (n=11)	26-49 років (n=49)	≥50 років (n=19)	p
SLEDAI-2K, бали	8 (6-14)	10 (5-14)	6 (6-12)	0,464
ШОЕ, мм/год	14 (6-21)	27 (14-40)	27 (19-38)	0,104
СРБ, мг/л	6,0 (5,9-13,0)	8,7 (1,3-15,2)	8,1 (3,9-17,8)	0,958
ВчСРБ, мг/л	5,6 (1,7-11,4)	6,9 (2,8-15,2)	15,2 (7,2-28,5) *#	<b>0,025</b>
АТ-СРБ, нг/мл	6,6 (3,5-11,3)	7,5 (5,0-11,1)	5,8 (4,4-13,0)	0,653
ІЛ-6, пг/мл	5,0 (2,8-52,9)	4,8 (2,3-10,1)	5,4 (2,9-32,5)	0,335
ІЛ-10, пг/мл	19,6 (3,0-30,9)	3,2 (3,0-24,3)	19,6 (6,8-30,9)	0,079
Пресепсин, пг/мл	116 (101-198)	143 (97-197)	103 (87-164)	0,571
Прокальцитонін, нг/мл	0,249 (0,129-0,379)	0,198 (0,152-0,281)	0,216 (0,172-0,270)	0,552

Примітки. \* достовірна відмінність порівняно з віком 18-25 років;  
# достовірна відмінність порівняно з віком 26-49 років.

Достовірних відмінностей сироваткових рівнів додаткових лабораторних показників у хворих на СЧВ з різною тривалістю захворювання не спостерігалось (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у хворих на СЧВ залежно від тривалості захворювання

Показник	≤1 року (n=18)	2-9 років (n=36)	≥10 років (n=20)	p
SLEDAI-2K, бали	10 (7-18)	8 (5-12)	7 (4-11)	0,147
ШОЕ, мм/год	20 (17-33)	28 (6-38)	17 (12-30)	0,756
СРБ, мг/л	6,1 (1,0-27,6)	7,9 (5,7-14,3)	6,0 (1,6-10,9)	0,618
ВчСРБ, мг/л	7,2 (5,2-27,8)	6,8 (2,7-15,2)	7,2 (4,7-16,8)	0,858
АТ-СРБ, нг/мл	6,9 (3,5-14,2)	6,5 (4,8-11,1)	7,6 (5,2-11,2)	0,870
ІЛ-6, пг/мл	5,0 (2,3-35,7)	5,4 (2,7-7,2)	7,8 (2,4-26,7)	0,679
ІЛ-10, пг/мл	10,7 (3,2-33,0)	19,6 (3,0-30,9)	3,2 (3,0-19,4)	0,320
Пресепсин, пг/мл	145 (111-198)	116 (87-146)	155 (102-212)	0,204
Прокальцитонін, нг/мл	0,241 (0,144-0,270)	0,197 (0,152-0,320)	0,207 (0,166-0,296)	0,968

Рівень ШОЕ у хворих, які перебували у стані ремісії або мали низьку активність захворювання, очікувано був достовірно нижчим порівняно з хворими до лікування (табл. 4.4). Водночас між трьома групами хворих не спостерігалось суттєвої різниці в рівнях вчСРБ, що підкреслює неможливість оцінювати активність СЧВ за цим показником. У хворих, які ще не отримували лікування, рівень АТ-СРБ був значно вищим, ніж у пацієнтів, що вже отримували терапію ГК та/або імуносупресивними препаратами. Можливо, це пов'язано із системним пригніченням синтезу аутоантитіл цими лікарськими засобами. У хворих у стані ремісії або з низькою активністю хвороби був найнижчий рівень прозапального цитокіну – ІЛ-6 та найвищий рівень протизапального цитокіну – ІЛ-10, проте різниця з іншими двома групами хворих була недостовірною. Звертає на себе увагу значно нижчий рівень пресепсину у хворих з ремісією або низькою активністю СЧВ (91 (72-146) пг/мл) порівняно з хворими до лікування (142 (122-210) пг/мл) або з неоптимальним лікуванням (141 (97-214) пг/мл) ( $p=0,038$ ). Це може вказувати на потенційну можливість застосування пресепсину як маркера ефективності лікування у хворих на СЧВ.

Таблиця 4.4

Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у хворих на СЧВ залежно від етапів медикаментозної терапії

Показник	До лікування (n=20)	Не отримують оптимального лікування (n=48)	Ремісія/низька активність СЧВ (n=11)	p
SLEDAI-2K, бали	8,0 (6,0-13,0)	10,0 (6,0-16,0)	4,0 (3,0-4,0) * <sup>#</sup>	<b>&lt;0,001</b>
ШОЕ, мм/год	31,5 (18,0-42,0)	17,0 (12,0-42,0)	10,5 (4,0-26,0) *	<b>0,030</b>
СРБ, мг/л	5,7 (1,0-14,3)	10,9 (5,6-18,4)	7,4 (3,3-10,4)	0,282
ВчСРБ, мг/л	6,9 (1,6-16,4)	7,2 (5,2-26,9)	6,5 (5,2-7,2)	0,588
АТ-СРБ, нг/мл	10,9 (6,0-15,4)	6,3 (4,3-10,5) *	5,5 (4,7-6,6) *	<b>0,017</b>
ІЛ-6, пг/мл	5,4 (2,3-14,3)	5,4 (2,8-7,2)	2,4 (2,3-10,7)	0,657
ІЛ-10, пг/мл	9,1 (3,1-22,0)	6,3 (3,0-28,8)	21,9 (3,2-28,8)	0,896
Пресепсин, пг/мл	142 (122-210)	141 (97-214)	91 (72-146) * <sup>#</sup>	<b>0,038</b>
Прокальцитонін, нг/мл	0,189 (0,137-0,285)	0,216 (0,168-0,306)	0,183 (0,152-0,280)	0,904
Примітки. * достовірна відмінність ( $p<0,05$ ) порівняно з хворими до початку лікування; <sup>#</sup> достовірна відмінність ( $p<0,05$ ) порівняно з хворими, що не отримують оптимального лікування.				

Отже, у хворих на СЧВ чоловіків і жінок спостерігаються підвищені порівняно з контролем рівні вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-6 та пресепсину. Чоловіки з СЧВ мають достовірно вищий рівень пресепсину порівняно з жінками. Найвищі величини вчСРБ реєструються у хворих на СЧВ старшого віку. На відміну від ШОЕ, не виявлено залежності рівня вчСРБ від стадій та ефективності лікування. Рівень АТ-СРБ найвищий у хворих, у яких ще не розпочато імуносупресивну терапію, на фоні її проведення рівень цього показника достовірно знижується. Схожа тенденція стосується і пресепсину, однак його рівень достовірно знижується за умови оптимального лікування з досягненням ремісії або низької активності хвороби.

#### **4.2. Взаємозв'язок між рівнями запальних, протизапальних маркерів і пресепсину та спектром клінічних проявів і активністю системного червоного вовчака**

Визначені рівні запальних, протизапальних маркерів і пресепсину залежно від спектру клінічних проявів наведено у таблиці 4.5. Було виявлено значно вищі рівні вчСРБ та ІЛ-6 у хворих з ураженням серозних оболонок (15,2 (7,2-35,0) мг/л, 26,6 (14,3-43,2) пг/мл, відповідно) порівняно з хворими без серозитів (6,7 (2,5-15,2) мг/л, 3,5 (2,3-6,1) пг/мл, відповідно,  $p < 0,01$ ). Натомість у хворих з ураженням шкіри та її додатків рівні вчСРБ (6,0 (1,7-15,2) мг/л) і пресепсину (124 (84-157) пг/мл) були нижчими (11,1 (5,2-27,8) мг/л, 164 (110-210) пг/мл,  $p < 0,05$ ), ніж у хворих без шкірних проявів. Асоціації рівнів додаткових лабораторних показників із ураженням слизових оболонок не спостерігалось, проте пацієнти з синдромом Шегрена мали більше, ніж втричі вищі рівні вчСРБ та ІЛ-10 (20,6 (9,2-30,8) мг/л проти 6,7 (2,8-14,0) мг/л, 28,8 (14,6-35,0) пг/мл проти 6,3 (3,0-24,3) пг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ) порівняно з хворими без сухого синдрому. Водночас рівень пресепсину у хворих із синдромом Шегрена був порівняно низьким (93 (87-137) пг/мл проти 141 (97-206) пг/мл у хворих без сухого синдрому,  $p < 0,05$ ). Крім того, низькі рівні пресепсину спостерігались також у хворих з ураженням опорно-рухового апарату (111 (87-153) пг/мл проти 145 (122-175) пг/мл в альтернативній групі,  $p < 0,05$ ). Ураження легень супроводжувалось достовірно вищим рівнем вчСРБ (28,5 (15,2-38,1) мг/л проти 7,1 (2,8-15,2) мг/л,

$p < 0,05$ ) та нижчим рівнем АТ-СРБ (4,2 (3,0-6,2) нг/мл проти 7,5 (4,8-11,3) нг/мл,  $p < 0,05$ ). Хворі з ураженням нервової системи мали порівняно нижчі рівні вчСРБ та ІЛ-10 (5,2 (1,5-11,4) мг/л проти 7,2 (5,2-26,0) мг/л, 3,2 (3,0-24,3) пг/мл проти 14,6 (3,2-30,9) пг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ), проте рівень ІЛ-6 був підвищеним порівняно з хворими без ураження нервової системи (14,8 (2,8-26,7) пг/мл проти 4,2 (2,3-7,2) пг/мл,  $p < 0,05$ ). У хворих з ураженням нирок спостерігались нижчі рівні ІЛ-10 (3,2 (3,0-26,6) пг/мл проти 14,6 (3,2-28,8) пг/мл,  $p < 0,05$ ) та вищі рівні пресепсину (145 (110-197) пг/мл проти 102 (82-146) пг/мл,  $p < 0,05$ ) порівняно з хворими без люпус-нефриту. Асоціації рівнів додаткових лабораторних показників із ураженням серця, судин, системи мононуклеарних фагоцитів, антифосфоліпідним синдромом виявлено не було. Звертає на себе увагу майже вдвічі вищий рівень пресепсину у хворих з лихоманкою (215 (170-260) пг/мл проти 130 (93-166) пг/мл,  $p < 0,01$ ), при цьому величини інших показників, у тому числі прокальцитоніну, статистично не відрізнялись.

Таблиця 4.5

Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення залежно від наявності чи відсутності окремих клінічних проявів СЧВ

Клінічний домен		ВчСРБ, мг/л	АТ-СРБ, нг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	Пресепсин, пг/мл	Прокальцитонін, нг/мл
Шкіра та її придатки	+	<b>6,0</b> <b>(1,7-15,2)</b>	7,0 (4,8-11,1)	5,1 (2,3-16,0)	6,3 (3,0-26,6)	<b>124</b> <b>(84-157)</b>	0,192 (0,134-0,274)
	-	<b>11,1</b> <b>(5,2-27,8)*</b>	6,8 (4,8-12,3)	5,4 (2,6-12,5)	14,6 (3,0-33,0)	<b>164</b> <b>(110-210)*</b>	0,242 (0,168-0,321)
Слизові оболонки	+	6,0 (2,8-27,7)	9,6 (4,9-12,3)	5,7 (2,3-13,8)	3,2 (3,0-14,6)	97 (84-210)	0,182 (0,172-0,270)
	-	6,9 (1,7-14,0)	7,5 (5,4-14,2)	3,5 (2,4-9,0)	14,6 (3,1-28,8)	137 (97-175)	0,215 (0,152-0,315)
Синдром Шегрена	+	<b>20,6</b> <b>(9,2-30,8)</b>	5,8 (5,4-6,4)	6,3 (2,9-43,2)	<b>28,8</b> <b>(14,6-35,0)</b>	<b>93</b> <b>(87-137)</b>	0,200 (0,185-0,349)
	-	<b>6,7</b> <b>(2,8-14,0)*</b>	8,0 (4,8-12,3)	4,8 (2,4-10,7)	<b>6,3</b> <b>(3,0-24,3)*</b>	<b>141</b> <b>(97-206)*</b>	0,215 (0,156-0,290)
Опорно- руховий апарат	+	7,2 (5,2-16,8)	6,7 (4,9-11,8)	5,1 (2,4-17,4)	13,3 (3,0-30,9)	<b>111</b> <b>(87-153)</b>	0,215 (0,169-0,296)
	-	5,9 (1,7-14,0)	8,0 (4,8-11,2)	5,4 (2,3-10,7)	3,2 (3,0-24,3)	<b>145</b> <b>(122-175)*</b>	0,161 (0,134-0,266)
Судини	+	7,0 (2,1-21,8)	6,4 (4,3-10,8)	4,3 (2,3- 5,6)	3,2 (3,0-26,6)	137 (95-175)	0,198 (0,155-0,281)
	-	7,2 (5,2-15,2)	9,0 (5,4-13,6)	6,5 (2,4-26,7)	11,9 (3,1-30,9)	137 (94-194)	0,216 (0,159-0,321)

Продовження таблиці 4.5

Клінічний домен		ВчСРБ, мг/л	АТ-СРБ, нг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	Пресепсин, пг/мл	Прокальцитонін, нг/мл
СМФ	+	6,0 (1,7-26,0)	7,5 (4,8-15,8)	4,2 (2,4- 9,0)	14,6 (3,0-33,0)	138 (95-170)	0,198 (0,156-0,315)
	-	7,2 (5,2-15,2)	6,8 (4,9-10,9)	5,4 (2,4- 17,4)	6,3 (3,0-24,3)	137 (95-206)	0,215 (0,152-0,281)
Нирки	+	7,2 (2,5-26,0)	6,9 (4,8-10,9)	4,5 (2,4-10,4)	<b>3,2</b> <b>(3,0-26,6)</b>	<b>145</b> <b>(110-197)</b>	0,185 (0,134-0,254)
	-	6,8 (4,7-15,2)	7,8 (4,8-12,3)	5,4 (2,3-23,5)	<b>14,6</b> <b>(3,2-28,8)*</b>	<b>102</b> <b>(82-146)*</b>	0,215 (0,161-0,315)
Серозні оболонки	+	<b>15,2</b> <b>(7,2-35,0)</b>	5,8 (4,8-8,0)	<b>26,6</b> <b>(14,3-43,2)</b>	14,6 (3,0-67,1)	140 (110-210)	0,242 (0,121-0,340)
	-	<b>6,7</b> <b>(2,5-15,2)#</b>	8,0 (4,9-11,3)	<b>3,5</b> <b>(2,3-6,1)#</b>	6,3 (3,0-26,6)	137 (93-175)	0,207 (0,161-0,281)
Серце	+	4,4 (1,6-23,2)	5,9 (4,4-18,6)	8,7 (2,6-28,9)	10,4 (3,1-24,2)	159 (134-227)	0,195 (0,134-0,223)
	-	7,2 (5,2-16,0)	7,5 (4,8-11,2)	5,4 (2,3-10,7)	6,8 (3,0-28,8)	137 (93-182)	0,216 (0,164-0,317)
Легені	+	<b>28,5</b> <b>(15,2-38,1)</b>	<b>4,2</b> <b>(3,0-6,2)</b>	14,5 (2,4-17,4)	8,9 (3,0-35,0)	113 (95-161)	0,172 (0,099-0,360)
	-	<b>7,1</b> <b>(2,8-15,2)*</b>	<b>7,5</b> <b>(4,8-11,3)*</b>	5,4 (2,4-10,7)	9,3 (3,0-28,8)	138 (95-202)	0,215 (0,156-0,288)
Нервова система	+	<b>5,2</b> <b>(1,5-11,4)</b>	6,2 (4,3-17,0)	<b>14,8</b> <b>(2,8-26,7)</b>	<b>3,2</b> <b>(3,0-24,3)</b>	137 (106-160)	0,190 (0,099-0,254)
	-	<b>7,2</b> <b>(5,2-26,0)*</b>	7,0 (4,8-11,1)	<b>4,2</b> <b>(2,3-7,2)*</b>	<b>14,6</b> <b>(3,2-30,9)*</b>	137 (92-210)	0,216 (0,166-0,315)
АФС	+	5,9 (1,7-33,6)	7,0 (4,8-11,1)	2,8 (2,4- 5,7)	3,2 (3,0-19,6)	157 (122-217)	0,200 (0,134-0,266)
	-	7,2 (5,2-16,8)	6,8 (4,8-12,3)	5,4 (2,3-23,5)	11,9 (3,0-28,8)	137 (91-175)	0,215 (0,161-0,318)
Лихоманка	+	11,4 (5,9-38,1)	13,0 (8,9-15,8)	5,1 (2,1-32,5)	3,2 (3,0-19,6)	<b>215</b> <b>(170-260)</b>	0,242 (0,176-0,270)
	-	7,2 (4,7-15,2)	6,6 (4,8-11,1)	5,4 (2,4-14,4)	11,9 (3,0-28,8)	<b>130</b> <b>(93-166)#</b>	0,207 (0,152-0,288)

Примітки. \* достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) рівнів лабораторних маркерів у хворих з наявністю чи відсутністю клінічного прояву;

# достовірна відмінність ( $p < 0,01$ ) рівнів лабораторних маркерів у хворих з наявністю чи відсутністю клінічного прояву;

СМФ – система мононуклеарних фагоцитів; АФС – антифосфоліпідний синдром.

Отримані нами результати загалом узгоджуються з описаними у розділі 3.2. асоціаціями рівнів традиційних маркерів запалення із клінічними проявами СЧВ: підвищені рівні СРБ та ШОЕ при ураженні серозних оболонок, підвищення концентрації СРБ при синдромі Шегрена, порівняно низький рівень СРБ при ураженні шкіри і нервової системи тощо.

Хворі на СЧВ з анемією мали достовірно вищі рівні вчСРБ (10,4 (5,2-28,5) мг/л проти 6,0 (1,7-11,4) мг/л),  $p < 0,05$ ) та пресепсину (170 (126-280) пг/мл проти

130 (92-280) пг/мл,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем гемоглобіну. Це відповідає нашим результатам, представленим у розділі 3.2: пацієнти з анемією мали порівняно вищі рівні ШОЕ та СРБ. Наявність тромбоцитопенії супроводжувалась порівняно високими рівнями вчСРБ, ІЛ-6 та пресепсину (табл. 4.6). Хоча пацієнти з гіпокомплементемією мали вищі рівні ІЛ-6 та нижчі рівні ІЛ-10 порівняно з хворими з нормальними рівнями С3 і С4, відмінність не досягла статистичної значущості.

Таблиця 4.6

Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення залежно від наявності чи відсутності окремих компонентів гематологічного синдрому при СЧВ

Лабораторний домен		ВчСРБ, мг/л	АТ-СРБ, нг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	Пресепсин, пг/мл	Прокальцитонін, нг/мл
Анемія	+	<b>10,4</b> <b>(5,2-28,5)</b>	8,0 (4,8-12,3)	2,9 (2,3-7,2)	3,2 (3,0-19,6)	<b>170</b> <b>(126-280)</b>	0,216 (0,121-0,274)
	-	<b>6,0</b> <b>(1,7-11,4)*</b>	7,0 (4,8-11,3)	5,4 (2,4-14,5)	11,9 (3,0-30,9)	<b>130</b> <b>(92-280)*</b>	0,207 (0,152-0,315)
Лейкопенія	+	5,7 (1,7-7,1)	7,8 (4,9-12,9)	4,2 (2,3-10,7)	13,3 (3,0-28,8)	137 (96-166)	0,185 (0,134-0,303)
	-	7,2 (5,2-26,0)	6,8 (4,8-11,2)	5,4 (2,4-14,4)	6,3 (3,0-28,8)	137 (93-198)	0,216 (0,157-0,289)
Тромбоцитопенія	+	<b>19,1</b> <b>(6,9-34,3)</b>	9,0 (5,3-10,3)	<b>7,2</b> <b>(5,6-43,1)</b>	19,6 (3,2-28,8)	<b>198</b> <b>(170-280)</b>	0,178 (0,152-0,242)
	-	<b>7,1</b> <b>(2,5-15,2)*</b>	6,7 (4,8-11,8)	<b>4,1</b> <b>(2,3-10,1)*</b>	6,3 (3,0-28,8)	<b>130</b> <b>(92-161)*</b>	0,215 (0,144-0,315)
Гіпокомплементемія	+	5,9 (5,2-6,9)	6,3 (4,3-9,2)	5,4 (2,7-34,4)	3,2 (3,0-19,6)	97 (82-152)	0,274 (0,182-0,349)
	-	12,8 (1,7-28,5)	10,3 (5,6-20,2)	3,5 (2,9-12,3)	28,8 (3,2-35,0)	138 (95-157)	0,225 (0,172-0,315)
Примітки. * достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) рівнів лабораторних маркерів у хворих з наявністю чи відсутністю лабораторного синдрому.							

Для уточнення взаємозв'язків між сироватковими рівнями додаткових лабораторних показників та компонентів комплементу було проведено кореляційний аналіз (табл. 4.7). Виявлено помірний негативний кореляційний



зв'язок між рівнями ІЛ-6 та С3 ( $r=-0,468$ ,  $p<0,05$ ) та помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-10 та С3 ( $r=0,377$ ,  $p<0,05$ ). Підтверджено також сильний кореляційний зв'язок між рівнями компонентів комплементу С3 і С4 ( $r=0,727$ ,  $p<0,01$ ).

Таблиця 4.7

Кореляційні зв'язки між додатковими лабораторними показниками запального синдрому та рівнями комплементу

	ВчСРБ	АТ-СРБ	ІЛ-6	ІЛ-10	Пресепсин	Прокальцитонін	С3	С4
С3	0,126	0,152	<b>-0,468<sup>#</sup></b>	<b>0,377<sup>#</sup></b>	0,295	-0,118	-	<b>0,727<sup>*</sup></b>
С4	0,167	0,292	-0,206	0,223	0,002	-0,179	<b>0,727<sup>*</sup></b>	-

Примітка. \*кореляційний зв'язок значущий на рівні  $p<0,01$ ;  
<sup>#</sup> кореляційний зв'язок значущий на рівні  $p<0,05$ .

Під час аналізу взаємозв'язку додаткових лабораторних показників із рівнями традиційних маркерів запалення (табл. 4.8) виявлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями СРБ та вчСРБ ( $r=0,490$ ,  $p<0,01$ ) і ІЛ-6 ( $r=0,603$ ,  $p<0,01$ ). Між рівнями ШОЕ та вчСРБ спостерігався слабкий позитивний кореляційний зв'язок ( $r=0,284$ ,  $p<0,05$ ). Підтверджено також описану нами раніше кореляцію між рівнями СРБ і ШОЕ.

Таблиця 4.8

Кореляційні зв'язки між додатковими лабораторними показниками запального синдрому та традиційними маркерами запалення

	ВчСРБ	АТ-СРБ	ІЛ-6	ІЛ-10	Пресепсин	Прокальцитонін	СРБ	ШОЕ
СРБ	<b>0,490<sup>*</sup></b>	-0,164	<b>0,603<sup>*</sup></b>	0,015	-0,073	0,150	-	<b>0,382<sup>*</sup></b>
ШОЕ	<b>0,284<sup>#</sup></b>	0,105	0,143	0,032	0,106	-0,021	<b>0,382<sup>*</sup></b>	-

Примітка. \*кореляційний зв'язок значущий на рівні  $p<0,01$ ;  
<sup>#</sup> кореляційний зв'язок значущий на рівні  $p<0,05$ .

Далі ми проаналізували кореляційні зв'язки прозапальних, протизапальних цитокінів та маркерів запалення між собою (табл. 4.9). Сироватковий рівень вчСРБ мав помірний кореляційний зв'язок із рівнем ІЛ-6 ( $r=0,513$ ,  $p<0,01$ ) та слабкий негативний кореляційний зв'язок із рівнем АТ-СРБ ( $r=-0,237$ ,  $p<0,05$ ). Такі результати підтверджують можливість «блокування» молекул СРБ специфічними антитілами. У свою чергу ІЛ-6 та АТ-СРБ також мали між собою слабкий негативний кореляційний зв'язок ( $r=-0,287$ ,  $p<0,05$ ). Спостерігався помірний кореляційний зв'язок між рівнями прокальцитоніну та ІЛ-6 ( $r=0,329$ ,  $p<0,05$ ). Пресепсин слабо корелював із рівнем АТ-СРБ ( $r=0,287$ ,  $p<0,01$ ). Варто зазначити, що не було виявлено кореляційних зв'язків між рівнями прокальцитоніну та пресепсину.

Таблиця 4.9

Показники кореляції Спірмена серед додаткових лабораторних показників запального синдрому у хворих на СЧВ

	ВчСРБ	АТ-СРБ	ІЛ-6	ІЛ-10	Пресепсин	Прокальцитонін
ВчСРБ	-	<b>-0,237<sup>#</sup></b>	<b>0,513<sup>*</sup></b>	0,127	0,021	0,160
АТ-СРБ	<b>-0,237<sup>#</sup></b>	-	<b>-0,287<sup>#</sup></b>	0,019	<b>0,287<sup>*</sup></b>	-0,221
ІЛ-6	<b>0,513<sup>*</sup></b>	<b>-0,287<sup>#</sup></b>	-	0,066	-0,238	<b>0,329<sup>#</sup></b>
ІЛ-10	0,127	0,019	0,066	-	-0,107	0,187
Пресепсин	0,021	<b>0,287<sup>*</sup></b>	-0,238	-0,107	-	-0,226
Прокальцитонін	0,160	-0,221	<b>0,329<sup>#</sup></b>	0,187	-0,226	-

Примітка. <sup>\*</sup>кореляційний зв'язок значущий на рівні  $p<0,01$ ;  
<sup>#</sup>кореляційний зв'язок значущий на рівні  $p<0,05$ .

Під час аналізу взаємозв'язків між рівнями додаткових лабораторних показників та індексами активності і пошкодження СЧВ (табл. 4.10) виявлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок рівня ІЛ-6 з індексом SLEDAI-2K ( $r=0,281$ ,  $p<0,05$ ), а також підтверджено описану нами раніше (розділ 3.2.) кореляцію ШОЕ з індексом активності. Спостерігався слабкий позитивний

кореляційний зв'язок рівнів вчСРБ та ІЛ-6 з індексом SLICC/ACR DI ( $r=0,236$  та  $r=0,294$ , відповідно,  $p<0,05$ ), а також підтверджено описану нами раніше (розділ 3.2.) залежність між рівнями СРБ та індексом пошкодження СЧВ.

Таблиця 4.10

Кореляція лабораторних маркерів запального синдрому з індексами активності і пошкодження СЧВ

	SLEDAI-2K	SLICC/ACR DI
ШОЕ, мм/год	<b>0,251*</b>	-0,079
СРБ, мг/л	0,161	<b>0,261*</b>
ВчСРБ, мг/л	0,052	<b>0,236*</b>
АТ-СРБ, нг/мл	-0,049	-0,114
ІЛ-6, пг/мл	<b>0,281*</b>	<b>0,294*</b>
ІЛ-10, пг/мл	-0,058	-0,078
Пресепсин, пг/мл	0,014	0,002
Прокальцитонін, нг/мл	-0,012	-0,006
Примітка. *кореляційний зв'язок значущий на рівні $p<0,05$ .		

Підтвердженням описаних вище кореляційних зв'язків є достовірно вищі рівні ІЛ-6 (6,1 (4,1-35,7) пг/мл) та ШОЕ (29 (17-42) мм/год) у хворих із високою активністю СЧВ порівняно з пацієнтами з низькою активністю хвороби (2,3 (1,2-7,2) пг/мл та 15 (6-33) мм/год, відповідно,  $p<0,05$ ). Статистично значущих відмінностей рівнів СРБ, вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-10, пресепсину, прокальцитоніну у хворих на СЧВ із різними ступенями активності захворювання не спостерігалось. Проте рівні вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-6 та пресепсину навіть у хворих на СЧВ із низькою активністю захворювання були достовірно вищими, ніж у практично здорових осіб групи контролю. Рівні ІЛ-10 та прокальцитоніну у осіб контрольної групи та хворих на СЧВ із різним ступенем активності статистично не відрізнялись (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

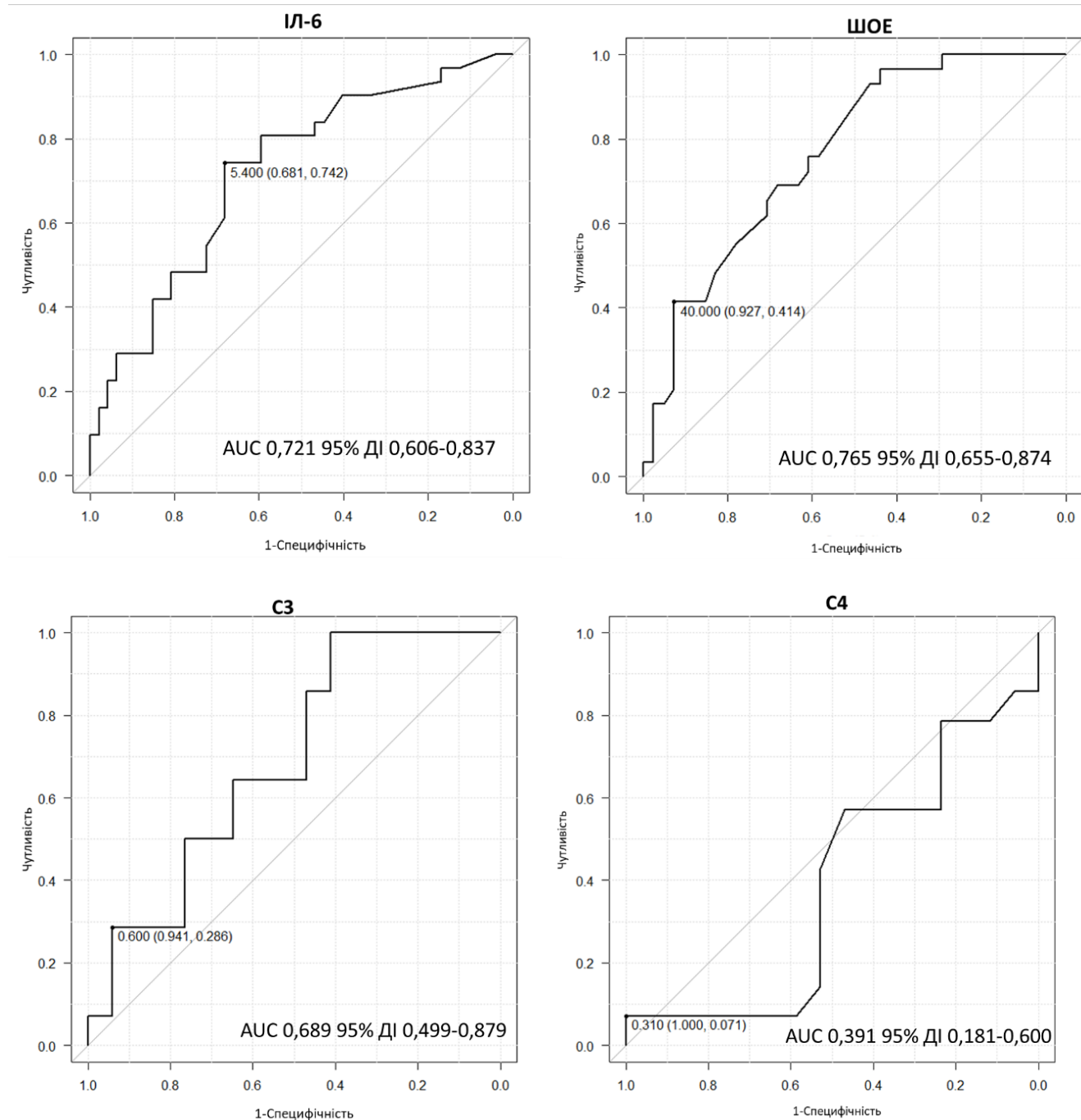
Рівні лабораторних маркерів запального синдрому у хворих з різним ступенем активності СЧВ та порівняно з контролем

	Активність СЧВ (SLEDAI-2K)			Контрольна група n=17	p‡
	Низька (≤4 балів) n=18	Помірна (5-10 балів) n=30	Висока (>10 балів) n=31		
ШОЕ, мм/год	15 (6-33)	20 (12-29)	29 (17-42)*	-	<b>0,048</b>
СРБ, мг/л	6,8 (1,0-17,2)	6,0 (4,2-13,7)	9,4 (6,0-17,8)	-	0,398
ВчСРБ, мг/л	7,1 (5,2-11,4)	6,6 (1,7-14,0)	7,2 (5,2-27,8)	1,6 (1,5-6,2)*#§	<b>0,001</b>
АТ-СРБ, нг/мл	7,7 (4,8-10,9)	6,7 (4,8-16,1)	7,1 (4,8-11,1)	4,3 (4,0-5,1) *#§	<b>0,006</b>
ІЛ-6, пг/мл	2,3 (1,2-7,2)	3,8 (2,3-12,3)	6,1 (4,1-35,7)*	1,2 (0,0-1,2) *#§	<b>&lt;0,001</b>
ІЛ-10, пг/мл	22,0 (3,2-30,9)	3,2 (3,0-19,6)	9,1 (3,0-28,8)	11,7 (0,0-26,6)	0,303
Пресепсин, пг/мл	134 (91-206)	138 (95-182)	138 (103-197)	66 (62-77) *#§	<b>&lt;0,001</b>
Прокальцитонін, нг/мл	0,207 (0,152-0,280)	0,202 (0,140-0,318)	0,216 (0,166-0,288)	0,217 (0,185-0,247)	0,999

Примітки. ‡ відмінність між контрольною групою та хворими на СЧВ із різними ступенями активності;  
 \* достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з низькою активністю СЧВ;  
 # достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з помірною активністю СЧВ;  
 § достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з високою активністю СЧВ.

Беручи до уваги виявлені відмінності, ми уточнювали здатність лабораторних маркерів виокремити хворих із високою активністю СЧВ (SLEDAI-2K >10 балів) від хворих із низькою чи помірною активністю захворювання (SLEDAI-2K ≤10 балів) шляхом побудови ROC-кривих. У аналіз включили ІЛ-6, ШОЕ (як показники, що корелювали з активністю СЧВ), СРБ (як традиційний маркер запалення, що потенційно може асоціюватись з активністю СЧВ), а також рівні компоненти С3, С4 та титр АТ-дсДНК (як загальновідомі лабораторні параметри оцінки активності СЧВ) (рис. 4.1). Згідно значень площі під кривою (AUC) ІЛ-6 та ШОЕ продемонстрували кращу здатність визначати високу активність СЧВ, ніж С3, С4 та АТ-дсДНК

(AUC=0,721, 0,765, 0,689, 0,391, 0,464, відповідно). Оптимальне порогове значення ІЛ-6 становило 5,4 пг/мл із чутливістю 74,2% та специфічністю 68,1%, ШОЕ – 40 мм/год із чутливістю 41,4% та специфічністю 92,7% (табл. 4.12). Здатність СРБ визначати хворих із високою активністю СЧВ виявилась незадовільною.



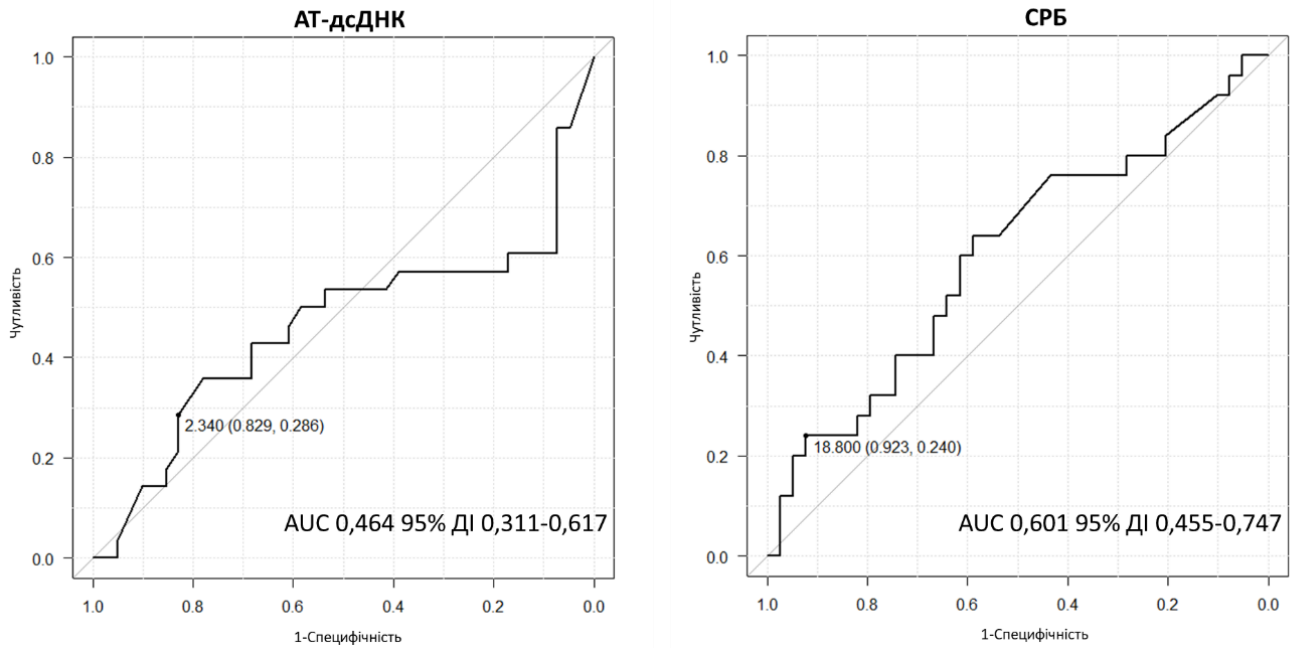


Рисунок 4.1. ROC-криві для моделі визначення високої активності СЧВ за значеннями ІЛ-6, ШОЕ, С3, С4, АТ-дсДНК та СРБ.

Таблиця 4.12

Характеристики ROC-аналізу для моделі диференційної діагностики хворих з високою активністю СЧВ (SLEDAI-2K >10 балів) від хворих з низькою і помірною активністю захворювання (SLEDAI-2K ≤10 балів)

Показники	AUC	95% ДІ	Порогове значення	Чутливість	Специфічність	p
ІЛ-6	0,721	0,606-0,837	≥5,4 пг/мл	74,2%	68,1%	<b>0,010</b>
ШОЕ	0,765	0,655-0,874	≥40 мм/год	41,4%	92,7%	<b>0,001</b>
С3	0,689	0,499-0,879	≤0,60 г/л	28,6%	94,1%	0,090
С4	0,391	0,181-0,600	≤0,31 г/л	7,1%	100%	0,360
АТ-дсДНК	0,464	0,311-0,617	≥2,3 МО/мл	28,6%	82,9%	0,060
СРБ	0,601	0,455-0,747	≥18,8 мг/л	24,0%	92,3%	0,282

Факторні ознаки, що продемонстрували найкращу здатність диференціювати хворих з високою активністю СЧВ (ІЛ-6 та ШОЕ), були включені до багатфакторного логістичного регресійного аналізу (табл. 4.13). Підтверджено, що при підвищенні рівня ІЛ-6 ≥5,4 пг/мл та рівня ШОЕ ≥40 мм/год суттєво зростає ризик високої активності СЧВ (ВШ 10,1 (95% ДІ 2,8-35,8), p=0,0004 та 11,4 (95% ДІ 2,3-

57,3),  $p=0,003$ , відповідно). AUC відповідної ROC-кривої становив 0,825 (рис. 4.2), що свідчить про дуже добру якість побудованої моделі.

Таблиця 4.13

Результати багатофакторного логістичного регресійного аналізу факторних ознак, незалежно пов'язаних з високою активністю СЧВ

Факторні ознаки	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p
ІЛ-6 $\geq 5,4$ пг/мл	2,31 $\pm$ 0,65	10,1 (2,8-35,8)	<b>0,0004</b>
ШОЕ $\geq 40$ мм/год	2,43 $\pm$ 0,83	11,4 (2,3-57,3)	<b>0,003</b>

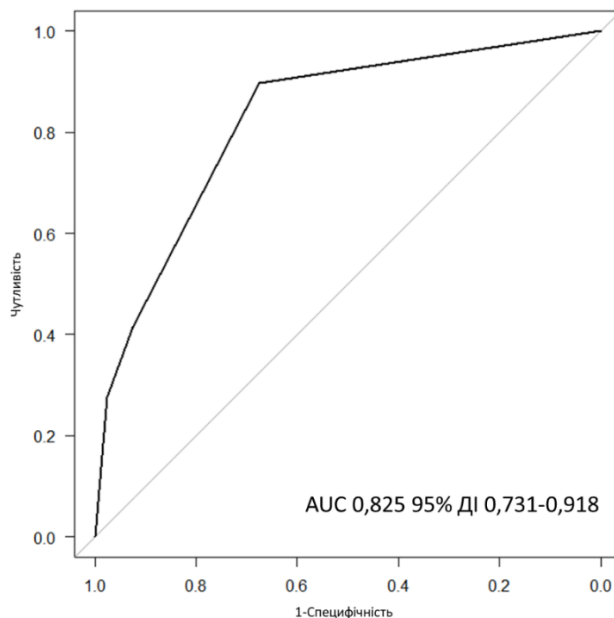


Рисунок 4.2. ROC-крива багатофакторного логістичного аналізу факторів ризику високої активності СЧВ. Факторні ознаки, включені у модель: ІЛ-6, ШОЕ.

Окремо ми проаналізували рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у пацієнтів із суглобовим синдромом, ураженням нирок і нервової системи. Суглобовий синдром у вигляді артриту і/або артралгій мав місце у 65 (82,3%) хворих, що відповідає його поширеності у загальній когорті обстежених хворих на СЧВ (розділ 3.3.). Клініко-лабораторні характеристики суглобового синдрому у групі додатково лабораторно обстежених пацієнтів також співпадали із загальною когортою, зокрема було підтверджено асоціацію артриту/артралгій із позитивними АТ-дсДНК ( $p=0,025$ ). Статистично значущих відмінностей у рівнях традиційних маркерів запалення (ШОЕ, СРБ) та додаткових

лабораторних показників (вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, прокальцитонін) не спостерігалось (табл. 4.14). Єдиною виявленою відмінністю був порівняно низький рівень пресепсину у хворих на СЧВ із суглобовим синдромом порівняно з альтернативною групою (111 (87-153) пг/мл проти 145 (122-175) пг/мл,  $p=0,041$ ).

Таблиця 4.14

Сироваткові рівні додаткових лабораторних показників запального синдрому у хворих на СЧВ із наявністю чи відсутністю суглобового синдрому

Показники	Хворі на СЧВ із суглобовим синдромом (n=65)	Хворі на СЧВ без суглобового синдрому (n=14)	p
SLEDAI-2K, бали	8 (6-12)	8 (6-12)	0,458
АТ-дсДНК, n (%)	51 (82,0)	6 (42,9)	<b>0,014</b>
ШОЕ, мм/год	21 (13-33)	35 (21-45)	0,104
СРБ, мг/л	7,7 (4,4-15,2)	6,8 (1,2-18,8)	0,838
ВчСРБ, мг/л	7,2 (5,2-16,8)	5,9 (1,7-14,0)	0,326
АТ-СРБ, нг/мл	6,7 (4,9-11,8)	8,0 (4,8-11,2)	0,414
ІЛ-6, пг/мл	5,1 (2,4-17,4)	5,4 (2,3-10,7)	0,762
ІЛ-10, пг/мл	13,3 (3,0-30,9)	3,2 (3,0-24,3)	0,575
Пресепсин, пг/мл	111 (87-153)	145 (122-175)	<b>0,041</b>
Прокальцитонін, нг/мл	0,215 (0,169-0,296)	0,161 (0,134-0,266)	0,110

Ураження нирок спостерігалось у 36 (46,2%) пацієнтів. Як і у загальній когорті хворих (розділ 3.4.), ураження нирок у групі додатково лабораторно обстежених пацієнтів асоціювалось із молодшим віком пацієнтів на момент дебюту СЧВ (27 (19-34) роки проти 38 (26-46) років,  $p=0,015$ ), вищою активністю СЧВ (індекс SLEDAI-2K 12 (7-17) балів проти 7 (4-12) балів,  $p=0,003$ ), вищим ступенем незворотних пошкоджень (індекс SLICC/ACR DI 2 (1-2) бали проти 0 (0-1) балів,  $p<0,001$ ), позитивністю за АТ-дсДНК (94,1% проти 66,7%,  $p=0,008$ ) та їх вищим титром (23 (8-108) МО/мл проти 10 (2-37) МО/мл,  $p=0,008$ ). Серед додаткових лабораторних показників виявлено відмінність у рівнях ІЛ-10 та пресепсину (табл. 4.15): у хворих з люпус-нефритом рівень ІЛ-10 був достовірно нижчим (3,2 (3,0-26,6) пг/мл проти 14,6 (3,2-28,8) пг/мл),  $p=0,042$ ), а пресепсину – вищим (145 (110-197) пг/мл проти 102 (82-



146) пг/мл,  $p=0,011$ ), ніж у пацієнтів без ураження нирок. Величини рівнів ШОЕ, СРБ, вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-6, прокальцитоніну істотно не відрізнялись між групами.

Таблиця 4.15

Сироваткові рівні додаткових лабораторних показників запального синдрому у хворих на СЧВ залежно від наявності ураження нирок

Показники	Хворі на СЧВ з люпус-нефритом (n=36)	Хворі на СЧВ без ураження нирок (n=43)	p
<b>Демографічні дані</b>			
Вік, роки	34 (27-40)	42 (31-52)	0,063
Вік на момент дебюту, роки	27 (19-34)	38 (26-46)	<b>0,015</b>
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ</b>			
SLEDAI-2K, бали	12 (7-17)	7 (4-12)	<b>0,003</b>
SLICC/ACR DI, бали	2 (1-2)	0 (0-1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Лабораторні дані</b>			
АТ-дсДНК, п (%)	32 (94,1)	24 (66,7)	<b>0,008</b>
Титр АТ-дсДНК, МО/мл	23 (8-108)	10 (2-37)	<b>0,008</b>
ШОЕ, мм/год	28 (17-38)	19 (12-30)	0,206
СРБ, мг/л	9,4 (6,0-17,2)	6,0 (1,0-13,5)	0,124
ВчСРБ, мг/л	7,2 (2,5-26,0)	6,8 (4,7-15,2)	0,795
АТ-СРБ, нг/мл	6,9 (4,8-10,9)	7,8 (4,8-12,3)	0,685
ІЛ-6, пг/мл	4,5 (2,4-10,4)	5,4 (2,3-23,5)	0,910
ІЛ-10, пг/мл	3,2 (3,0-26,6)	14,6 (3,2-28,8)	<b>0,042</b>
Пресепсин, пг/мл	145 (110-197)	102 (82-146)	<b>0,011</b>
Прокальцитонін, нг/мл	0,185 (0,134-0,254)	0,215 (0,161-0,315)	0,237

Асоціацію рівнів ІЛ-10 та пресепсину із ураженням нирок було підтверджено проведенням логістичного регресійного аналізу (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Однофакторний логістичний регресійний аналіз факторних ознак, незалежно пов'язаних із люпус-нефритом

Факторні ознаки	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	AUC (95% ДІ)
ІЛ-10	-0,04±0,02	0,96 (0,93-0,99)	<b>0,020</b>	0,678 (0,557-0,799)
Пресепсин	0,02±0,01	1,03 (1,01-1,04)	<b>&lt;0,001</b>	0,788 (0,682-0,895)

Серед хворих з ураженням нирок 11 (30,6%) мали нефротичний синдром, решта (25 хворих, 69,4%) – протеїнурію субнефротичного діапазону. Як і у загальній когорті хворих на люпус-нефрит (розділ 3.4.), додатково лабораторно обстежені пацієнти з нефротичним синдромом мали більшу частку осіб чоловічої статі, вищий індекс незворотніх пошкоджень, вищий титр АТ-дсДНК, однак ці відмінності не досягли статистичної значущості, імовірно, через менший об'єм вибірки (табл. 4.17). Протеїнурія нефротичного діапазону асоціювалась із вищими рівнями ШОЕ ( $30\pm 17$  мм/год проти  $19\pm 11$  мм/год,  $p=0,047$ ), відмінностей у рівнях додаткових лабораторних показників запального синдрому не спостерігалось.

Таблиця 4.17

Сироваткові рівні додаткових лабораторних показників запального синдрому у хворих із люпус-нефритом залежно від наявності нефротичного синдрому

Показники	Хворі з люпус-нефритом та нефротичним синдромом (n=11)	Хворі з люпус-нефритом без нефротичного синдрому (n=25)	p
<b>Демографічні дані</b>			
Чоловіча стать, n (%)	3 (27,3)	4 (16,0)	0,751
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ</b>			
SLEDAI-2K, бали	12 (8-17)	12 (6-18)	0,976
SLICC/ACR DI, бали	2 (1-4)	2 (1-2)	0,053
<b>Лабораторні дані</b>			
Титр АТ-дсДНК, МО/мл	51 (7-55)	19 (8-126)	0,834
ШОЕ, мм/год	$30\pm 17$	$19\pm 11$	<b>0,047</b>
СРБ, мг/л	10,1 (6,0-17,5)	8,3 (6,0-16,7)	0,696
ВчСРБ, мг/л	6,3 (1,6-7,2)	7,2 (5,2-27,8)	0,176
АТ-СРБ, нг/мл	6,4 (4,8-10,9)	7,4 (4,9-10,9)	0,596
ІЛ-6, пг/мл	5,4 (2,7-10,7)	4,3 (2,4-7,2)	0,375
ІЛ-10, пг/мл	9,1 (3,0-30,9)	3,2 (3,0-26,6)	0,620
Пресепсин, пг/мл	146 (111-210)	138 (110-198)	0,915
Прокальцитонін, нг/мл	0,207 (0,167-0,254)	0,181 (0,116-0,296)	0,606

Детальніше було проаналізовано значення пресепсину у хворих із люпус-нефритом. Спостерігався помірний позитивний кореляційний зв'язок між значеннями пресепсину та індексом SLEDAI-2K ( $r=0,372$ ,  $p=0,036$ ), тоді як у хворих на СЧВ без ниркових проявів такої залежності не спостерігалось. Крім того, рівні пресепсину в хворих з люпус-нефритом позитивно корелювали з вираженістю протеїнурії ( $r=0,630$ ,  $p<0,01$ ) та титром АТ-дсДНК ( $r=0,545$ ,  $p<0,01$ ). Водночас спостерігався помірний негативний кореляційний зв'язок між концентрацією пресепсину і ШКФ ( $r=-0,440$ ,  $p=0,017$ ) (рис. 4.3). Варто зазначити, що середні значення ШКФ у хворих з люпус-нефритом та без ураження нирок статистично не відрізнялись ( $83,8\pm 27,0$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> проти  $94,1\pm 18,0$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,112$ ). Рівні пресепсину не корелювали зі значеннями традиційних маркерів запалення (СРБ, ШОЕ), прокальцитоніну, компонентів комплементу С3, С4.

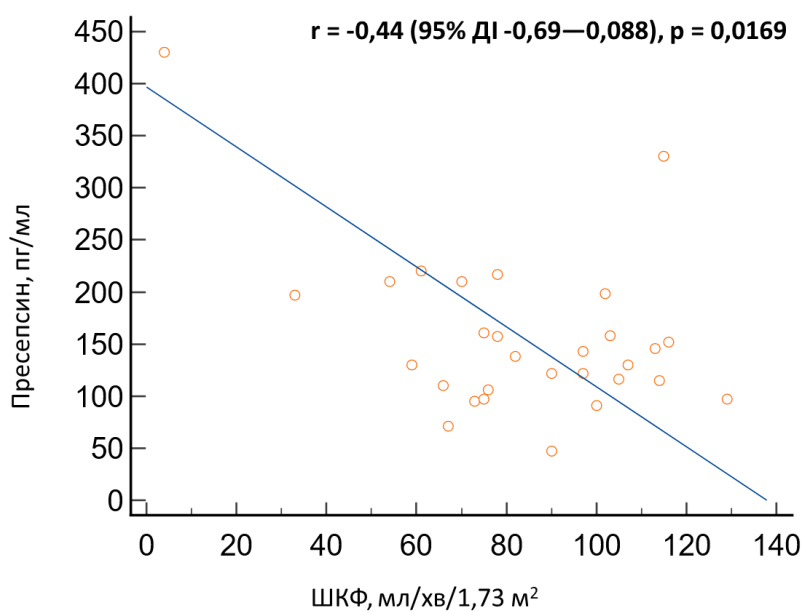


Рисунок 4.3. Кореляція між рівнем пресепсину та ШКФ у хворих із люпус-нефритом.

При застосуванні ROC-аналізу та побудові відповідної кривої (рис. 4.4) було визначено оптимальне порогове значення пресепсину  $>106$  пг/мл для діагностики ураження нирок при СЧВ із чутливістю 81,8% (95% ДІ 64,5-93,0), специфічністю 54,3% (95 % ДІ 36,6-71,2), позитивною прогностичною цінністю 62,8% (95% ДІ 46,7-77,0) і негативною прогностичною цінністю 76,0% (95% ДІ 54,9-90,6). Площа під

ROC-кривою (AUC) становила 0,714 (95% ДІ 0,592-0,837), що вказує на добру якість побудованої моделі.

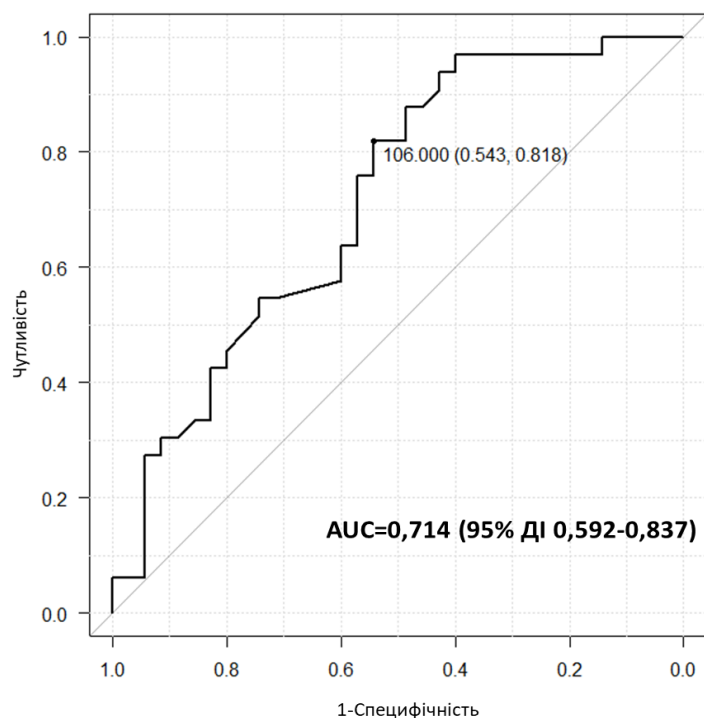


Рисунок 4.4. ROC-крива для моделі діагностики люпус-нефриту у хворих на СЧВ за значенням сироваткового рівня пресепсину.

Ураження нервової системи (за даними попередньої медичної документації та результатами об'єктивного огляду під час первинного звернення) спостерігалось у 15 (19,0%) пацієнтів. Прояви з боку ЦНС мали місце у 10 хворих (12,7%), ПНС – у 3 хворих (3,8%), одночасне ураження ЦНС і ПНС – у 2 хворих (2,5%). У структурі уражень ЦНС домінував головний біль (n=10; 83,3%), майже з однаковою частотою спостерігались цереброваскулярні порушення (n=3; 25,0%), тривожні (n=3; 25,0%), рухові (n=2; 16,7%), судомні розлади (n=2; 16,7%), психоз (n=1; 8,3%). При цьому у більшості пацієнтів одночасно спостерігались комбінації різних симптомів з боку ЦНС. Проявами ураження ПНС були полінейропатія (n=3; 3,8%) і нейропатія черепно-мозкових нервів (n=2; 2,5%). Пацієнти з ураженням нервової системи мали вищі величини індексів активності (12 (6-14) балів проти 8 (6-11) балів,  $p=0,012$ ) та пошкодження СЧВ (1 (1-3) бали проти 1 (0-2) бали,  $p=0,027$ ), що узгоджується з відповідними характеристиками загальної когорти хворих (розділ 3.5.). Аналіз рівнів

додаткових лабораторних показників запального синдрому показав нижчі рівні вчСРБ та ІЛ-10, однак вищі рівні ІЛ-6 у хворих з ураженням нервової системи (табл. 4.18). Середні значення СРБ також були порівняно нижчими, але відмінність не досягла статистичної значущості. У пацієнтів із позитивним результатом опитувальника для виявлення НП проявів СЧВ (n=14 (40,0%); загалом у анкетуванні взяли участь 35 осіб, детальний аналіз та клініко-лабораторні асоціації представлено у розділі 3.5.) спостерігались схожі асоціації сироваткових рівнів прозапальних, протизапальних цитокінів та маркерів запалення, однак вони були недостовірними, імовірно, через малий розмір вибірки.

Таблиця 4.18

Сироваткові рівні додаткових лабораторних показників запального синдрому у хворих на СЧВ залежно від наявності ураження нервової системи

Показники	Хворі на СЧВ із ураженням нервової системи (n=15)	Хворі на СЧВ без ураження нервової системи (n=64)	p
SLEDAI-2K, бали	12 (6-14)	8 (6-11)	<b>0,012</b>
SLICC/ACR DI, бали	1 (1-3)	1 (0-2)	<b>0,027</b>
ШОЕ, мм/год	23 (8-40)	23 (15-37)	0,755
СРБ, мг/л	6,0 (1,2-7,7)	8,5 (2,8-17,8)	0,127
ВчСРБ, мг/л	5,2 (1,5-11,4)	7,2 (5,2-26,0)	<b>0,039</b>
АТ-СРБ, нг/мл	6,2 (4,3-17,0)	7,0 (4,8-11,1)	0,965
ІЛ-6, пг/мл	14,8 (2,8-26,7)	4,2 (2,3-7,2)	<b>0,049</b>
ІЛ-10, пг/мл	3,2 (3,0-24,3)	14,6 (3,2-30,9)	<b>0,047</b>
Пресепсин, пг/мл	137 (106-170)	137 (92-210)	0,894
Прокальцитонін, нг/мл	0,190 (0,099-0,254)	0,216 (0,166-0,315)	0,068

При застосуванні ROC-аналізу та побудові відповідної кривої (рис. 4.5) було визначено оптимальне порогове значення ІЛ-6 >14,5 пг/мл для діагностики НП СЧВ із чутливістю 59,1% (95% ДІ 36,4-79,3), специфічністю 94,5% (95 % ДІ 84,9-98,9), позитивною прогностичною цінністю 81,2% (95% ДІ 54,4-96,0) і негативною

прогностичною цінністю 85,2% (95% ДІ 73,8-93,0). Площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,790 (95% ДІ 0,675-0,906), що вказує на добру якість побудованої моделі.

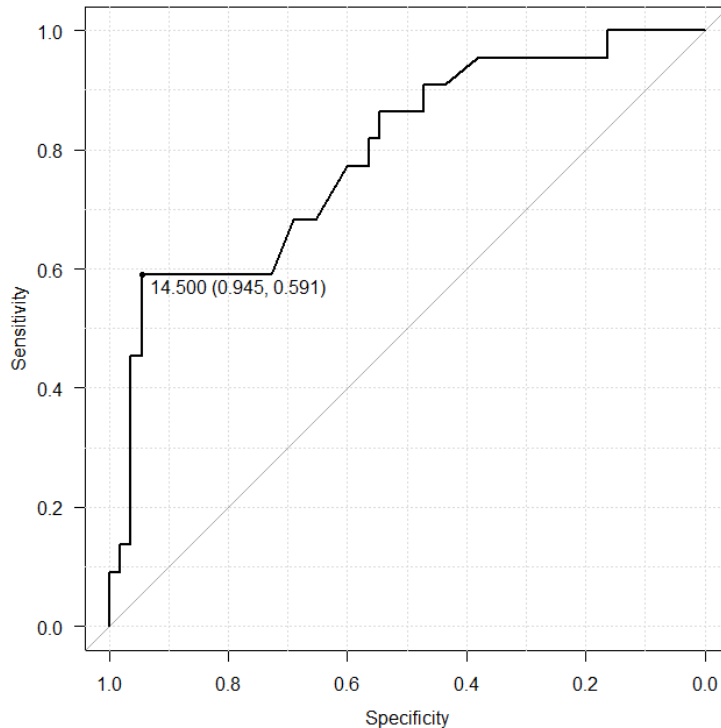


Рисунок 4.5. ROC-крива для моделі діагностики НП СЧВ за значенням сироваткового рівня ІЛ-6.

Отже, наші результати продемонстрували зв'язок рівнів додаткових лабораторних маркерів запального синдрому з клінічними проявами СЧВ: вчСРБ асоціювався з ураженням серозних оболонок, легень, синдромом Шегрена, анемією, тромбоцитопенією; підвищення рівня ІЛ-6 спостерігалось у хворих із ураженням нервової системи, серозних оболонок, тромбоцитопенією; значення ІЛ-10 позитивно асоціювались із синдромом Шегрена та негативно із люпус-нефритом; підвищення концентрації пресепсину в хворих на СЧВ асоціювалось з лихоманкою, анемією, тромбоцитопенією та ураженням нирок. При цьому у хворих з люпус-нефритом рівні пресепсину позитивно корелювали з активністю СЧВ і вираженістю протеїнурії та негативно корелювали з ШКФ, тому його можна вважати потенційним біомаркером для виявлення ураження нирок у пацієнтів із СЧВ.

Сироваткові рівні ІІ-6 та вчСРБ мали негативний кореляційний зв'язок із рівнем АТ-СРБ, що є непрямом ознакою можливості «блокування» молекул СРБ специфічними антитілами. Проте підвищення рівня вчСРБ у хворих з певними клінічними проявами вкрай рідко супроводжувалось одночасним зниженням АТ-СРБ (достовірно лише у хворих з ураженням легень), що вказує на існування інших механізмів регуляції синтезу цих антитіл.

Рівні ІІ-6 та ШОЕ корелювали з активністю СЧВ та продемонстрували кращу здатність диференціювати хворих з високою активністю захворювання, ніж загальновідомі лабораторні параметри (С3, С4, АТ-дсДНК). Здатність СРБ визначати високу активність СЧВ виявилась незадовільною.

#### **4.3. Взаємозв'язок між рівнями запальних, протизапальних маркерів і пресепсину та спектром специфічних аутоантитіл у хворих на системний червоний вовчак**

Результати аналізу рівнів лабораторних маркерів запального синдрому залежно від спектру специфічних аутоантитіл представлено у таблиці 4.19. Асоціації рівнів додаткових лабораторних показників із АТ-дсДНК, -Sm, -Ro/SSA-, -La/SSB, АФЛ-АТ виявлено не було. Однак хворі з позитивними АТ до хроматину мали достовірно вищі рівні вчСРБ (7,2 (5,6-27,8) мг/л), ІІ-6 (5,9 (3,6-23,4) пг/мл) та пресепсину (204 (126-415) пг/мл) порівняно з пацієнтами, у яких ці АТ не виявлялись (5,2 (1,7-11,4) мг/л, 2,6 (1,6-7,9) пг/мл, 130 (103-153) пг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ). Ця ж закономірність стосувалась традиційних маркерів запалення: рівні СРБ та ШОЕ у хворих з позитивними АТ до хроматину були підвищеними (13,1 (6,0-18,8) мг/л проти 4,4 (1,0-8,0) мг/л,  $p = 0,041$  та 28 (19-40) мм/год проти 17 (12-38) мм/год,  $p = 0,270$ , відповідно). Рівень вчСРБ був порівняно вищим також у хворих, позитивних за АТ-RNP (13,3 (6,3-28,2) мг/л проти 5,7 (2,8-11,4) мг/л,  $p = 0,043$ ). Це супроводжувалось одночасним підвищенням рівня СРБ (8,3 (6,0-18,4) мг/л проти 5,2 (1,0-12,0) мг/л,  $p = 0,043$ ) без суттєвих відмінностей у рівнях ШОЕ.

Таблиця 4.19

Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення залежно від наявності чи відсутності окремих специфічних аутоантитіл

Імунологічні показники		ВчСРБ, мг/л	АТ-СРБ, нг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	Пресепсин, пг/мл	Прокальцитонін, нг/мл
АТ-дсДНК	+	7,0 (4,0-12,7)	7,5 (5,1-12,3)	4,8 (2,4-14,3)	6,3 (3,0-28,8)	138 (97-182)	0,241 (0,156-0,324)
	-	13,3 (4,7-30,8)	6,4 (4,7-11,1)	5,6 (2,6-13,8)	14,6 (3,2-28,8)	137 (87-170)	0,200 (0,161-0,280)
АТ-Sm	+	7,1 (5,6-15,2)	9,6 (5,6-11,3)	4,2 (2,3-6,6)	14,6 (3,0-35,0)	126 (87-210)	0,197 (0,175-0,274)
	-	5,9 (1,7-16,8)	6,4 (4,6-11,1)	5,4 (2,4-14,3)	14,6 (3,2-30,9)	130 (96-166)	0,216 (0,166-0,296)
АТ-Ro/SSA, АТ-La/SSB	+	6,4 (2,8-15,2)	6,2 (4,7-12,3)	5,4 (2,4-17,4)	14,6 (3,2-28,8)	146 (91-280)	0,216 (0,161-0,315)
	-	7,2 (5,2-17,6)	7,1 (4,9-11,1)	4,8 (2,3-7,2)	10,4 (3,0-33,0)	130 (97-161)	0,196 (0,156-0,280)
АТ-RNP	+	<b>13,3</b> <b>(6,3-28,2)</b>	5,9 (3,7-11,2)	5,6 (2,9-7,2)	19,4 (3,0-35,0)	128 (89-270)	0,197 (0,172-0,274)
	-	<b>5,7</b> <b>(2,8-11,4)*</b>	7,0 (4,8-11,1)	5,4 (2,3-10,7)	6,8 (3,2-26,6)	137 (103-182)	0,207 (0,156-0,281)
АТ до хроматину	+	<b>7,2</b> <b>(5,6-27,8)</b>	9,6 (4,9-15,8)	<b>5,9</b> <b>(3,6-23,4)</b>	14,6 (3,0-42,9)	<b>204</b> <b>(126-415)</b>	0,216 (0,175-0,249)
	-	<b>5,2</b> <b>(1,7-11,4)*</b>	7,2 (4,8-11,2)	<b>2,6</b> <b>(1,6-7,9)*</b>	6,3 (3,0-26,6)	<b>130</b> <b>(103-153)*</b>	0,187 (0,144-0,281)
АФЛ-АТ	+	7,2 (4,9-30,8)	5,2 (4,3-10,8)	5,1 (2,4-12,5)	4,7 (3,0-36,1)	157 (114-249)	0,216 (0,148-0,307)
	-	7,0 (5,9-17,6)	6,4 (5,0-19,3)	5,7 (1,2-34,4)	17,5 (3,2-33,0)	102 (87-137)	0,284 (0,182-0,349)

Примітки. \*достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) рівнів лабораторних маркерів залежно від наявності чи відсутності окремих аутоантитіл.

За результатами кореляційного аналізу не було виявлено взаємозв'язків між рівнями запальних, протизапальних цитокінів, маркерів запалення та титром АНА чи АТ-дсДНК (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Кореляція лабораторних показників запального синдрому з титрами аутоантитіл

	ВчСРБ	АТ-СРБ	ІЛ-6	ІЛ-10	Пресепсин	Прокальцитонін	АНА	АТ-дсДНК
АНА	0,128	0,155	0,118	-0,002	0,130	-0,047	-	0,118
АТ-дсДНК	-0,125	-0,021	0,012	-0,048	0,047	0,196	0,118	-

Примітки. Відмінність для усіх показників недостовірна ( $p > 0,05$ ).



Отже, серед специфічних вовчакових аутоантитіл лише АТ до хроматину та RNP продемонстрували зв'язок із лабораторними показниками запального синдрому: АТ до хроматину асоціювались із підвищенням рівнів СРБ, вчСРБ, ІЛ-6 та пресепсину, АТ-RNP – з рівнями СРБ та вчСРБ. Попри своє патогенетичне значення у стимуляції проліферації В-клітин та синтезі аутоантитіл, у нашому дослідженні ІЛ-10 не продемонстрував взаємозв'язку із загальним титром АНА та частотою виявлення окремих специфічних аутоантитіл. Не було виявлено також залежності рівнів АТ-СРБ від профілю та титру вовчакових аутоантитіл, тобто не можна стверджувати, що вони відображають загальну імунологічну активність у хворих на СЧВ.

Підсумовуючи цей розділ дисертаційної роботи, можемо підтвердити існування взаємозв'язку між рівнями запальних, протизапальних маркерів і – за нашими даними – пресепсину та спектром клінічних проявів, профілем специфічних аутоантитіл та активністю СЧВ. Хворі на СЧВ мають підвищені рівні вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-6 та пресепсину. Найвищі величини вчСРБ реєструються у хворих на СЧВ старшого віку. Рівні ШОЕ, АТ-СРБ, пресепсину на тлі проведення імуносупресивної терапії достовірно знижуються, тоді як рівень вчСРБ не залежить від стадій та ефективності лікування. Рівні ІЛ-6 та ШОЕ корелюють з активністю СЧВ та демонструють добру здатність диференціювати хворих з високою активністю захворювання.

Наші результати продемонстрували зв'язок рівнів додаткових лабораторних маркерів запального синдрому із клінічними проявами СЧВ. Зокрема, варто відзначити потенційне практичне значення пресепсину. Наприклад, підвищення пресепсину та ШОЕ у хворих із лихоманкою при нормальних рівнях інших маркерів запалення (СРБ, прокальцитоніну) може слугувати допоміжним лабораторним критерієм у хворих з лихоманкою неясного генезу та підозрою на СЧВ. Натомість у хворих на СЧВ з ураженням серозних оболонок спостерігалось підвищення СРБ, вчСРБ, ШОЕ, ІЛ-6, але рівні пресепсину і прокальцитоніну залишались нормальними, що може стати в нагоді під час диференційної діагностики серозитів інфекційного та аутоімунного походження. Пресепсин може розглядатись також потенційним

біомаркером ураження нирок у хворих на СЧВ, хоча це питання потребує подальшого вивчення.

Клінічне значення АТ-СРБ у хворих на СЧВ залишається неоднозначним. З одного боку, їх рівні негативно корелюють із величинами вчСРБ та ІЛ-6, тобто є імовірність «блокування» молекул СРБ специфічними антитілами. З іншого боку, низькі рівні вчСРБ у хворих з певними клінічними проявами не супроводжувались одночасним підвищенням АТ-СРБ, що підтверджує існування багатьох альтернативних причин низького рівня СРБ при СЧВ. Не було виявлено також залежності рівнів АТ-СРБ від титру АНА та спектру вовчакових аутоантитіл, тобто вони не відображають загальну імунологічну активність у хворих на СЧВ.

Основні положення та результати цього розділу дисертації висвітлені у таких публікаціях [18, 116, 117, 120]:

1. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Яременко КМ. Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у хворих на системний червоний вовчак залежно від їх демографічних характеристик. Тези XXVI Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific trends and ways of solving modern problems», 04-07 липня 2023 р., Ла-Рошель, Франція. С.147-150. doi: 10.46299/ISG.2023.1.26.

2. Iaremenko O, Koliadenko D, Iaremenko K, Matiyashchuk I. Lupus nephritis: clinical characteristics, serological associations, pattern of pro- and anti-inflammatory markers. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2023;2(78):69-80. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.08.

3. Iaremenko O, Koliadenko D, Iaremenko K. Presepsin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological associations. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):1529. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5750.

4. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Stepanova NM, Iaremenko KM. Presepsin as a potential biomarker for renal involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(1):i.495. doi: 10.1093/ndt/gfad063c\_3252.

**РОЗДІЛ 5**

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ,  
ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 ТА СПЕЦИФІЧНИХ АУТОАНТИТІЛ У ХВОРИХ НА  
СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК**

**5.1. Взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, інтерлейкіну-10, специфічних аутоантитіл та об'ємом медикаментозної терапії у хворих на системний червоний вовчак**

Інформацію про етапи та зміст медикаментозної терапії у обстежених хворих на СЧВ наведено у таблиці 5.1. Третина (33,0%) хворих із загальної когорти не отримувала лікування на момент включення в дослідження, більшість хворих приймали ГК (59,6%) у дозі 10 (10-15) мг/добу по пероральному преднізолону та/або імуносупресивні препарати (58,5%), переважно гідроксихлорохін (54,9%). У хворих з проспективної частини дослідження звертає на себе увагу відсутність лікування у майже половини пацієнтів (41,3%) на момент первинного звернення, тоді як на візиті спостереження лише 1 пацієнт (1,0%) не отримував лікування. Частота застосування гідроксихлорохіну і ГК у хворих на візиті спостереження була достовірно вищою, ніж на момент включення в дослідження. Водночас потреба у проведенні пульс-терапії ГК та застосуванні високих доз ГК була значно нижчою порівняно з первинним зверненням.

Таблиця 5.1

Етапи і зміст медикаментозної терапії у хворих на СЧВ

Характеристики	Загалом (n=436)	Хворі з проспективного дослідження		
		Візит 0 (n=138)	Візит спостереження (n=101)	p*
<b>Етапи і зміст медикаментозної терапії, n (%)</b>				
Не отримують лікування	144 (33,0)	57 (41,3)	1 (1,0)	<b>&lt;0,001</b>
Отримують тільки ГК	37 (8,5)	10 (7,2)	10 (9,9)	0,625
Отримують ГК та імуносупресивні препарати	223 (51,1)	57 (41,3)	80 (79,2)	<b>&lt;0,001</b>
Отримують імуносупресивні препарати без ГК	32 (7,4)	14 (10,2)	10 (9,9)	0,873

Продовження таблиці 5.1

Характеристики	Загалом (n=436)	Хворі з проспективного дослідження		
		Візит 0 (n=138)	Візит спостереження (n=101)	p*
<b>Препарати</b>				
Пероральні ГК, n (%)	260 (59,6)	67 (48,6)	90 (89,1)	<b>&lt;0,001</b>
Пульс-терапія ГК, n (%)	49 (11,2)	14 (10,1)	1 (1,0)	<b>&lt;0,001</b>
Доза ГК, мг/добу	10 (10-15)	10 (8,75-20)	10 (5-15)	<b>0,043</b>
Низькі дози ГК (≤7,5 мг/д), n (%)	28 (18,8)	15 (21,7)	26 (34,7)	0,126
Середні дози ГК (7,5-30 мг/д), n (%)	82 (55,0)	41 (59,4)	44 (58,7)	0,936
Високі дози ГК (>30 мг/д), n (%)	39 (26,2)	13 (18,8)	5 (6,6)	<b>0,049</b>
Гідроксихлорохін, n (%)	239 (54,9)	72 (52,2)	86 (85,1)	<b>&lt;0,001</b>
Метотрексат, n (%)	10 (3,2)	5 (4,0)	5 (6,0)	0,742
Циклофосфамід, n (%)	10 (3,2)	5 (4,0)	4 (4,8)	0,952
Азатіоприн, n (%)	9 (2,9)	5 (4,0)	4 (4,8)	0,952
Мофетилу мікофенолат, n (%)	3 (1,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0,653
Примітки. * вірогідність відмінності між візитом 0 та візитом спостереження.				

Рівень ШОЕ у загальній когорті хворих, які отримували ГК та/або імуносупресивні препарати, був достовірно нижчим порівняно з хворими до лікування або на монотерапії ГК (табл. 5.2). Рівень СРБ у хворих, які отримували медикаментозну терапію СЧВ, також був нижчим порівняно з хворими до лікування. АТ до RNP та хроматину достовірно частіше виявлялись у пацієнтів, що отримують терапію ГК порівняно з хворими до початку лікування. Водночас частота позитивності за АТ-дсДНК і їх титр були найвищими у хворих, які отримували терапію ГК та/або імуносупресивними препаратами (без досягнення статистичної значущості). У хворих з проспективного дослідження, які ще не отримували лікування, спостерігались вищі рівні АТ-СРБ, ніж у пацієнтів, що отримували терапію

ГК. При цьому статистичних відмінностей у значеннях вчСРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, пресепсину та прокальцитоніну між групами не спостерігалось.

Таблиця 5.2

Сироваткові рівні маркерів запалення, інтерлейкіну-10, специфічних аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від етапу та обсягу медикаментозної терапії

Хворі на СЧВ загалом (n=436)	Етап та обсяг медикаментозної терапії			
	Не отримують лікування (n=144)	Отримують тільки ГК (n=37)	Отримують ГК та/або імуносупресанти (n=255)	p
ШОЕ, мм/год	30 (20-49)	31 (17-57)	14 (8-30)*#	<b>&lt;0,001</b>
СРБ, мг/л	12,0 (0,0-72,0)	6,0 (0,0-17,8)	5,5 (0,0-12,5)*	<b>0,009</b>
АТ-дсДНК, n (%)	57 (55,9)	12 (46,2)	117 (60,6)	0,328
Титр АТ-дсДНК, МО/мл	13,3 (4,1-33,3)	12,5 (2,6-109,0)	15,9 (5,1-40,0)	0,557
АТ-Sm, n (%)	1 (4,0)	4 (23,5)	21 (19,6)	0,140
АТ-Ro/SSA, n (%)	17 (50,0)	11 (61,1)	53 (54,1)	0,746
АТ-La/SSB, n (%)	4 (16,7)	3 (23,1)	16 (19,0)	0,893
АТ-RNP, n (%)	1 (5,6)	6 (46,2)*	34 (45,3)*	<b>0,007</b>
АТ до хроматину, n (%)	7 (38,9)	8 (88,9)*	28 (56,0)	<b>0,048</b>
АФЛ-АТ, n (%)	8 (44,4)	3 (75,0)	39 (60,0)	0,382
Хворі з проспективного дослідження (n=79)	Не отримують лікування (n=20)	Отримують тільки ГК (n=10)	Отримують ГК та/або імуносупресанти (n=49)	p
вчСРБ, мг/л	6,9 (1,7-17,6)	5,9 (1,5-11,4)	7,2 (5,2-16,8)	0,542
АТ-СРБ, нг/мл	10,9 (5,8-14,6)	5,7 (3,0-7,0)*	6,3 (4,4-11,1)	<b>0,031</b>
ІЛ-6, пг/мл	3,9 (1,6-12,2)	3,3 (1,8-20,0)	5,4 (2,5-14,5)	0,420
ІЛ-10, пг/мл	9,1 (3,0-19,6)	28,8 (3,2-33,0)	6,3 (3,0-28,8)	0,379
Пресепсин, пг/мл	142 (109-215)	113 (84-204)	138 (93-173)	0,671
Прокальцитонін, нг/мл	0,177 (0,134-0,280)	0,242 (0,166-0,249)	0,215 (0,161-0,315)	0,636
Примітки. * достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з хворими до початку лікування; # достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з хворими, що отримують тільки ГК.				

Далі ми проаналізували вихідні рівні традиційних та додаткових лабораторних маркерів запального синдрому і спектр специфічних аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від призначеної початкової дози ГК як показника активності/тяжкості захворювання (табл. 5.3). Величини ШОЕ та СРБ у пацієнтів, які потребували застосування високих доз ГК, були майже вдвічі вищими порівняно з хворими, яким було призначено низькі та середні дози ГК. Терапія високими дозами ГК також асоціювалась з більшою частотою виявлення АТ до хроматину і АТ-дсДНК, а також з вищим титром АТ-дсДНК. У групі хворих з проспективного дослідження потреба у прийманні високих доз ГК асоціювалась з достовірно вищими сироватковими рівнями вчСРБ та пресепсину. Залежності початкової дози ГК від значень ІЛ-6, ІЛ-10, АТ-СРБ та прокальцитоніну не спостерігалось.

Таблиця 5.3

Сироваткові рівні маркерів запалення, інтерлейкіну-10, специфічних аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від початкової дози пероральних ГК

Хворі на СЧВ із загальної когорти (n=179)	Доза пероральних ГК			
	Низькі дози ГК ≤7,5 мг/д (n=26)	Середні дози ГК 7,5-30 мг/д (n=91)	Високі дози ГК >30 мг/д (n=62)	p
ШОЕ, мм/год	12 (9-21)	19 (10-30)	41 (21-65)*#	<b>&lt;0,001</b>
СРБ, мг/л	5,0 (3,8-6,8)	6,0 (2,4-12,5)	10,0 (6,0-27,6)*	<b>0,047</b>
АТ-дсДНК, n (%)	11 (44,0)	47 (51,6)	29 (72,5)*	<b>0,037</b>
Титр АТ-дсДНК, МО/мл	9 (2-31)	16 (6-51)	59 (4-250)*	<b>0,020</b>
АТ-Sm, n (%)	2 (10,5)	14 (20,0)	5 (21,7)	0,591
АТ-Ro/SSA, n (%)	9 (52,9)	40 (63,5)	11 (44,0)	0,232
АТ-La/SSB, n (%)	2 (11,8)	12 (25,0)	4 (18,2)	0,484
АТ-RNP, n (%)	8 (44,4)	20 (45,5)	7 (35,0)	0,725
АТ до хроматину, n (%)	4 (28,6)	13 (48,1)	18 (90,0)*#	<b>&lt;0,001</b>
АФЛ-АТ, n (%)	8 (80,0)	20 (66,7)	11 (68,8)	0,727

Продовження таблиці 5.3

Хворі з проспективного дослідження (n=79)	Низькі дози ГК ≤7,5 мг/д (n=21)	Середні дози ГК 7,5-30 мг/д (n=42)	Високі дози ГК >30 мг/д (n=16)	p
ВчСРБ, мг/л	5,5 (1,7-7,2)	7,1 (2,5-15,2)	15,2 (6,5-34,3)*	<b>0,027</b>
АТ-СРБ, нг/мл	4,7 (3,8-5,3)	6,5 (4,5-13,0)	7,5 (4,9-11,1)	0,084
ІЛ-6, пг/мл	2,4 (2,3-10,7)	4,5 (2,5-7,2)	6,6 (3,3-23,4)	0,367
ІЛ-10, пг/мл	24,3 (3,0-33,3)	13,3 (3,0-28,8)	14,6 (3,0-46,6)	0,472
Пресепсин, пг/мл	138 (106-152)	115 (87-161)	175 (126-210)#	<b>0,034</b>
Прокальцитонін, нг/мл	0,199 (0,136-0,321)	0,228 (0,169-0,296)	0,189 (0,164-0,246)	0,516
Примітки. *достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з хворими, яким призначено низькі дози ГК; # достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з хворими, яким призначено середні дози ГК.				

Для кращого розуміння фенотипу хворих на СЧВ, які потребували застосування високих доз ГК, ми проаналізували також їх демографічні та клінічні характеристики (табл. 5.4). Пацієнти, яким було призначено високі дози ГК, були молодшого віку (p<0,001), мали меншу тривалість захворювання (p<0,001), вищу активність СЧВ (p<0,001) та рідше приймали гідроксихлорохін (p<0,001), ніж хворі з низькими або середніми початковими дозами ГК. Також потреба у прийманні високих доз ГК асоціювалась з ураженням нирок (p<0,001), серця (p<0,001), легень (p=0,004), системи мононуклеарних фагоцитів (p<0,001), слизових (p=0,011) і серозних оболонок (p<0,001), конституційними симптомами (p<0,001). Натомість частота синдрому Шегрена серед хворих з високими стартовими дозами ГК була порівняно нижчою (p=0,002). Гематологічні прояви у вигляді анемії і тромбоцитопенії достовірно частіше мали місце у хворих, які потребували лікування високими дозами ГК (p<0,001), схожа тенденція щодо лейкопенії не досягла статистичної значущості.

Таблиця 5.4

Клініко-демографічні характеристики хворих на СЧВ залежно від початкової дози пероральних ГК

Показник	Доза пероральних ГК			
	Низькі дози ГК ≤7,5 мг/д (n=26)	Середні дози ГК 7,5-30 мг/д (n=91)	Високі дози ГК >30 мг/д (n=62)	p
<b>Демографічні характеристики</b>				
Жіноча стать, n (%)	25 (96,2)	79 (86,8)	54 (87,1)	0,401
Вік, роки	36 (24-52)	44 (32-53)	35 (24-40)#	<0,001
Тривалість захворювання, місяці	82 (50-156)	60 (20-133)	18 (4-50)*#	<0,001
Приймання гідроксихлорохіну, n (%)	25 (96,2)	56 (62,2)*§	19 (30,6)*#	<0,001
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ</b>				
SLEDAI-2K, бали	5 (4-8)	8 (6-12)*§	15 (10-20)*#	<0,001
SLICC/ACR, бали	0,5 (0,0-1,5)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,343
<b>Клінічні прояви, n (%)</b>				
Ураження шкіри та її придатків	12 (48,0)	49 (54,4)	39 (65,0)	0,268
Ураження слизових оболонок	2 (8,0)	24 (27,3)	24 (40,0)*	<b>0,011</b>
Синдром Шегрена	0 (0,0)	14 (16,3)*§	1 (1,6)	<b>0,002</b>
Ураження опорно-рухового апарату	19 (76,0)	77 (86,5)	46 (76,7)	0,231
Ураження судин	8 (32,0)	35 (40,7)	31 (51,7)	0,197
Ураження системи мононуклеарних фагоцитів	2 (8,0)	34 (38,6)*	39 (65,0)*#	<0,001
Ураження нирок	6 (24,0)	35 (39,3)	40 (64,5)*#	<0,001
Ураження серозних оболонок	3 (12,0)	7 (8,0)	26 (43,3)*#	<0,001
Ураження серця	4 (16,0)	12 (13,6)	32 (53,3)*#	<0,001
Ураження легень	2 (8,0)	13 (14,8)	21 (33,9)*#	<b>0,004</b>



Продовження таблиці 5.4

Показник	Доза пероральних ГК			
	Низькі дози ГК ≤7,5 мг/д (n=26)	Середні дози ГК 7,5-30 мг/д (n=91)	Високі дози ГК >30 мг/д (n=62)	p
Ураження нервової системи	8 (32,0)	16 (18,0)	15 (24,2)	0,293
Антифосфоліпідний синдром	3 (12,0)	15 (17,0)	8 (13,6)	0,752
Конституційні симптоми	0 (0,0)	13 (14,9)	29 (48,3)*#	<b>&lt;0,001</b>
Анемія	1 (4,5)	25 (30,1)*§	28 (66,7)*#	<b>&lt;0,001</b>
Лейкопенія	4 (18,2)	23 (27,7)	14 (33,3)	0,438
Тромбоцитопенія	1 (4,5)	6 (7,3)	13 (31,0)*#	<b>&lt;0,001</b>
Гіпокомплементемія	7 (77,8)	16 (43,2)	4 (80,0)	0,078
Примітки. * достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з хворими, яким призначено низькі дози ГК; # достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з хворими, яким призначено середні дози ГК; § достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з хворими, яким призначено високі дози ГК.				

Показники, які продемонстрували значущі відмінності в групах, які потребували призначення різних доз ГК, були включені до логістичного регресійного аналізу (табл. 5.5). При проведенні багатофакторного аналізу продемонстровано, що більші значення індексу SLEDAI-2K (ВШ 1,24 (95% ДІ 1,06-1,46), p=0,008), вищі рівні ШОЕ (ВШ 1,09 (95% ДІ 1,03-1,17), p=0,006) та позитивні АТ до хроматину (ВШ 10,7 (95% ДІ 1,28-89,7), p=0,029) підвищують ризик застосування високих доз ГК у хворих на СЧВ. Площа під відповідною ROC-кривою (AUC) становила 0,926 (95% ДІ 0,857-0,996), що вказує на дуже добру якість побудованої моделі (рис. 5.1). Методом ROC-аналізу визначено оптимальні порогові значення ШОЕ  $\geq 42$  мм/год (чутливість 48,2%, специфічність 93,8%), СРБ  $\geq 27,6$  мг/л (чутливість 37,9%, специфічність 94,9%) та індексу SLEDAI-2K  $\geq 14$  балів (чутливість 61,3%, специфічність 82,9%) для прогнозування застосування високих доз ГК.

Таблиця 5.5

Результати логістичного регресійного аналізу факторних ознак, незалежно пов'язаних із застосуванням високих доз ГК у хворих на СЧВ

Факторні ознаки	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p
Вік	-0,04±0,01	0,96 (0,93-0,98)	<0,001			
Тривалість захворювання	-0,01±0,01	0,99 (0,99-0,99)	0,003			
Гідроксихлорохін	-1,66±0,34	0,19 (0,10-0,37)	<0,001			
SLEDAI-2K	0,17±0,03	1,19 (1,12-1,26)	<0,001	0,22±0,08	1,24 (1,06-1,46)	0,008
Ураження слизових оболонок	0,80±0,35	2,23 (1,13-4,39)	0,020			
Синдром Шегрена	-2,14±1,05	0,12 (0,02-0,92)	0,041			
Ураження СМФ	1,38±0,34	3,97 (2,05-7,70)	<0,001			
Ураження нирок	1,17±0,33	3,24 (1,70-6,17)	<0,001			
Серозити	2,06±0,42	7,88 (3,45-18,0)	<0,001			
Ураження серця	1,94±0,37	6,93 (3,33-14,4)	<0,001			
Ураження легень	1,21±0,39	3,35 (1,57-7,13)	0,002			
Конституційні симптоми	1,96±0,39	7,12 (3,3-15,4)	<0,001			
Анемія	1,80±0,40	6,08 (2,79-13,3)	<0,001			
Тромбоцитопенія	-0,002±0,002	0,99 (0,99-1,00)	0,366			
ШОЕ	0,05±0,01	1,06 (1,03-1,08)	<0,001	0,09±0,03	1,09 (1,03-1,17)	0,006
СРБ	0,03±0,02	1,03 (1,01-1,06)	0,010			
АТ-дсДНК	0,85±0,39	2,33 (1,08-5,02)	0,030			
Титр АТ-дсДНК	0,01±0,002	1,01 (1,00-1,01)	<0,001			
АТ до хроматину	2,54±0,81	12,7 (2,60-62,2)	0,002	2,37±1,08	10,70 (1,28-89,70)	0,029

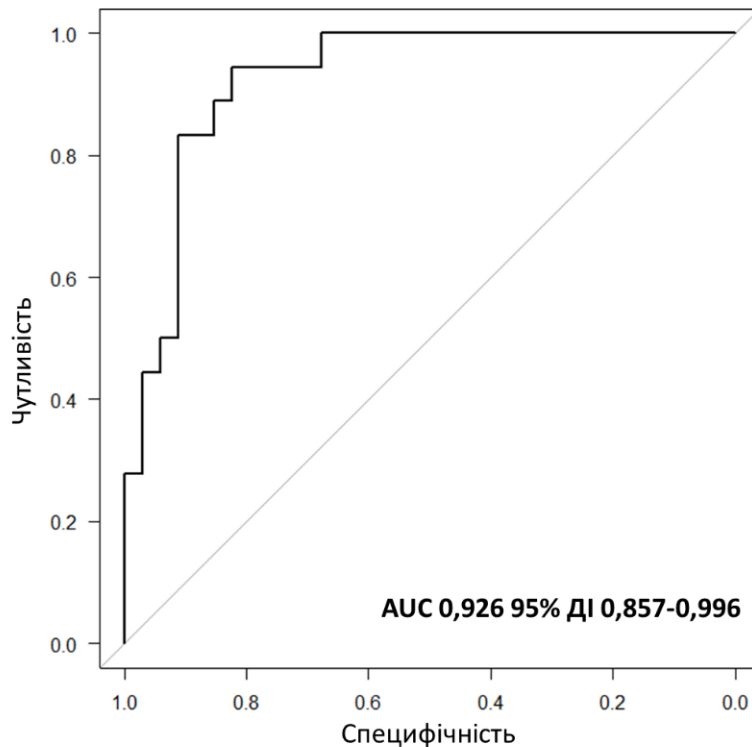


Рисунок 5.1. ROC-крива багатофакторного логістичного аналізу предикторів застосування високих доз ГК у хворих на СЧВ. Факторні ознаки, включені у модель: SLEDAI-2K, ШОЕ, АТ до хроматину.

Окремо ми провели однофакторний логістичний регресійний аналіз для вивчення рівнів додаткових лабораторних показників запального синдрому як потенційних чинників, що можуть детермінувати застосування високих доз ГК при СЧВ (табл. 5.6). Статистичну значущість продемонстрував лише рівень вчСРБ, при підвищенні рівня якого зростає ризик застосування високих доз ГК (ВШ 1,05 (95% ДІ 1,01-1,09),  $p=0,02$ ). Методом ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення вчСРБ  $\geq 33$  мг/л (чутливість 31,2%, специфічність 95,2%) для прогнозування призначення високих доз ГК. Хоча рівень пресепсину був порівняно вищим у пацієнтів, які потребували лікування високими дозами ГК, цю відмінність не було підтверджено результатами логістичного регресійного аналізу.

Таблиця 5.6

Результати логістичного регресійного аналізу додаткових лабораторних маркерів запального синдрому як предикторів застосування високих доз ГК при СЧВ

Факторні ознаки	Однофакторний аналіз		
	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p
ВчСРБ	0,05±0,02	1,05 (1,01-1,09)	<b>0,020</b>
АТ-СРБ	-0,01±0,03	0,99 (0,94-1,05)	0,806
ІЛ-6	0,01±0,02	1,01 (0,98-1,04)	0,640
ІЛ-10	0,02±0,01	1,02 (0,99-1,04)	0,271
Пресепсин	0,001±0,0003	1,00 (1,00-1,01)	0,768
Прокальцитонін	-3,53±2,94	0,03 (0,01-10,30)	0,238

Отже, у хворих на СЧВ, які ще не отримують лікування, спостерігаються вищі рівні АТ-СРБ та нижча частота виявлення АТ до RNP і хроматину, ніж у пацієнтів, що вже отримують терапію ГК. Приймання високих доз ГК асоціюється з молодшим віком пацієнтів, меншою тривалістю захворювання, вищою активністю СЧВ, ураженням нирок, серця, легень, системи мононуклеарних фагоцитів, слизових і серозних оболонок, конституційними симптомами, анемією, тромбоцитопенією. Водночас приймання гідроксихлорохіну та синдром Шегрена знижують ризик застосування високих доз ГК. Основними лабораторними предикторами лікування високими дозами ГК є рівень ШОЕ  $\geq 42$  мм/год та позитивні АТ до хроматину, хоча існує також асоціація з вищими рівнями СРБ, вчСРБ, пресепсину, більшою частотою та титром АТ-дсДНК.

## 5.2. Значення традиційних маркерів запалення та специфічних аутоантитіл у прогнозуванні відповіді на лікування системного червоного вовчака

Серед пацієнтів, які з'явилися на візит спостереження для оцінки зміни активності захворювання та досягнення мети лікування (n=101), майже половина (n=45; 44,6%) досягла клінічно значущого покращання. Усі пацієнти під час періоду спостереження дотримувались рекомендацій щодо лікування СЧВ, наданих на візиті первинного звернення. Хворі з позитивною та недостатньою клінічною відповіддю статистично не відрізнялись за частотою дотримання режиму приймання препаратів

і частотою побічних ефектів медикаментозної терапії. Хворі, які в період спостереження досягли клінічно значущого покращання, мали меншу тривалість захворювання при первинному зверненні, нижчі вихідні рівні ШОЕ та вищі рівні СРБ, більшу частоту виявлення АТ-La/SSB порівняно з пацієнтами, яким не вдалося досягти мети лікування (табл. 5.7). При цьому групи статистично не відрізнялись за ступенем активності СЧВ та основними клінічними проявами захворювання. Відмінностей між групами за обсягом медикаментозної терапії також не спостерігалось.

Таблиця 5.7

Вихідні клініко-лабораторні характеристики та зміст медикаментозної терапії у хворих на СЧВ залежно від клінічної відповіді на лікування

Показник	Клінічно значуще покращання: зниження індексу SLEDAI-2K на $\geq 4$ бали і/або досягнення низької активності СЧВ (індекс SLEDAI-2K $\leq 4$ бали)		
	Так (n=45)	Ні (n=56)	p
<b>Демографічні характеристики на момент первинного звернення</b>			
Жіноча стать, n (%)	38 (84,4)	50 (89,3)	0,675
Вік, роки	36,8 $\pm$ 12,7	39,0 $\pm$ 14,0	0,420
Вік на момент дебюту, роки	29,4 $\pm$ 12,3	32,1 $\pm$ 15,8	0,370
Тривалість захворювання, місяці	22 (3-93)	50 (19-98)	<b>0,045</b>
<b>Індекси активності та пошкодження СЧВ на момент первинного звернення</b>			
SLEDAI-2K, бали	10 (6-18)	11 (7-14)	0,745
SLICC/ACR, бали	1 (0-2)	1 (0-2)	0,273
<b>Клінічні прояви, n (%) на момент первинного звернення</b>			
Ураження шкіри та її придатків	25 (56,8)	36 (65,5)	0,504
Ураження слизових оболонок	16 (36,4)	19 (35,2)	0,928
Синдром Шегрена	4 (9,3)	7 (14,0)	0,705
Ураження опорно-рухового апарату	39 (88,6)	50 (90,9)	0,968
Ураження судин	23 (52,3)	33 (60,0)	0,570
Ураження системи мононуклеарних фагоцитів	25 (56,8)	34 (61,8)	0,765
Ураження нирок	18 (40,9)	25 (44,6)	0,865

Продовження таблиці 5.7

Показник	Клінічно значуще покращання		
	Так (n=45)	Ні (n=56)	p
Ураження серозних оболонок	14 (31,8)	15 (27,3)	0,788
Ураження серця	18 (40,9)	21 (38,2)	0,944
Ураження легень	12 (27,3)	16 (28,6)	0,936
Ураження нервової системи	11 (25,0)	12 (21,4)	0,858
Антифосфоліпідний синдром	7 (15,9)	4 (7,7)	0,350
Лихоманка	12 (27,3)	20 (37,7)	0,381
<b>Лабораторні дані на момент первинного звернення</b>			
Анемія, n (%)	10 (31,3)	10 (30,3)	0,850
Лейкопенія, n (%)	12 (38,7)	7 (21,9)	0,239
Тромбоцитопенія, n (%)	5 (16,1)	3 (9,1)	0,640
Гіпокомплементемія, n (%)	8 (44,4)	6 (54,5)	0,882
ШКФ, мл/хв/1,72м <sup>2</sup>	91 (75-105)	84 (73-112)	0,839
ШОЕ, мм/год	17 (10-29)	29 (17-57)	<b>0,007</b>
СРБ, мг/л	10,4 (5,4-23,0)	5,4 (0,0-13,5)	<b>0,040</b>
<b>Спектр аутоантитіл на момент первинного звернення</b>			
АТ-дсДНК, n (%)	24 (55,8)	20 (48,8)	0,668
Титр АТ-дсДНК, МО/мл	13 (5-52)	14 (4-54)	0,913
АТ-Sm, n (%)	5 (19,2)	3 (11,5)	0,698
АТ-Ro/SSA, n (%)	15 (60,0)	10 (43,5)	0,394
АТ-La/SSB, n (%)	5 (35,7)	2 (6,1)	<b>0,048</b>
АТ-RNP, n (%)	10 (55,6)	6 (30,0)	0,212
АТ до хроматину, n (%)	9 (64,3)	4 (36,4)	0,332
АФЛ-АТ, n (%)	9 (75,0)	9 (64,3)	0,874
<b>Обсяг медикаментозної терапії на момент первинного звернення</b>			
Пероральні ГК, n (%)	30 (66,7)	29 (51,8)	0,193
Доза ГК, мг/добу	15 (7,5-20)	10 (10-20)	0,580
Гідроксихлорохін, n (%)	25 (55,6)	26 (46,4)	0,479
Метотрексат, n (%)	1 (2,4)	2 (4,1)	0,842
Циклофосфамід, n (%)	2 (4,9)	1 (2,0)	0,873
Азатиоприн, n (%)	3 (7,3)	0 (0,0)	0,165
Мофетилу мікофенолат, n (%)	2 (4,9)	0 (0,0)	0,392

При проведенні однофакторного аналізу (табл. 5.8) виявлено, що менша тривалість захворювання (ВШ 0,99 (95% ДІ 0,98-0,99),  $p=0,043$ ), нижчий вихідний рівень ШОЕ (ВШ 0,98 (95% ДІ 0,96-0,99),  $p=0,016$ ) та позитивні АТ-La/SSB (ВШ 7,10 (95% ДІ 1,23-41,00),  $p=0,028$ ) є предикторами досягнення клінічно значущого покращання. Хоча початковий рівень СРБ був вищим у пацієнтів, які мали позитивну клінічну відповідь на лікування, цю відмінність не було підтверджено результатами логістичного регресійного аналізу. У багатофакторному логістичному аналізі позитивність за АТ-La/SSB (ВШ 9,65 (95% ДІ 1,23-75,50),  $p=0,031$ ) асоціювалась з імовірністю досягнення мети лікування, тоді як зі збільшенням вихідного рівня ШОЕ зростав ризик недостатньої відповіді на лікування (ВШ 0,91 (95% ДІ 0,84-0,99),  $p=0,031$ ). Площа (AUC) під відповідною кривою операційних характеристик (ROC) моделі становила 0,847 (95% ДІ 0,721-0,973) (рис. 5.2). Методом ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення ШОЕ  $\geq 20$  мм/год для прогнозування ризику недосагнення мети лікування з чутливістю 73,2% (95% ДІ 59,7-84,2), специфічністю 62,2% (95% ДІ 46,5-76,2), позитивною прогностичною цінністю 70,7% (95% ДІ 57,3-81,9) і негативною прогностичною цінністю 65,1% (95% ДІ 49,1-79,0).

Таблиця 5.8

Результати логістичного регресійного аналізу предикторів клінічно значущого покращання перебігу СЧВ

Факторні ознаки	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p
Тривалість захворювання	-0,006±0,003	0,99 (0,98-0,99)	<b>0,043</b>			
СРБ	0,005±0,007	1,00 (0,99-1,02)	0,485			
ШОЕ	-0,024±0,010	0,98 (0,96-0,99)	<b>0,016</b>	-0,09±0,04	0,91 (0,84-0,99)	<b>0,030</b>
АТ-La/SSB	1,96±0,89	7,10 (1,23-41,00)	<b>0,028</b>	2,27±1,05	9,65 (1,23-75,50)	<b>0,031</b>

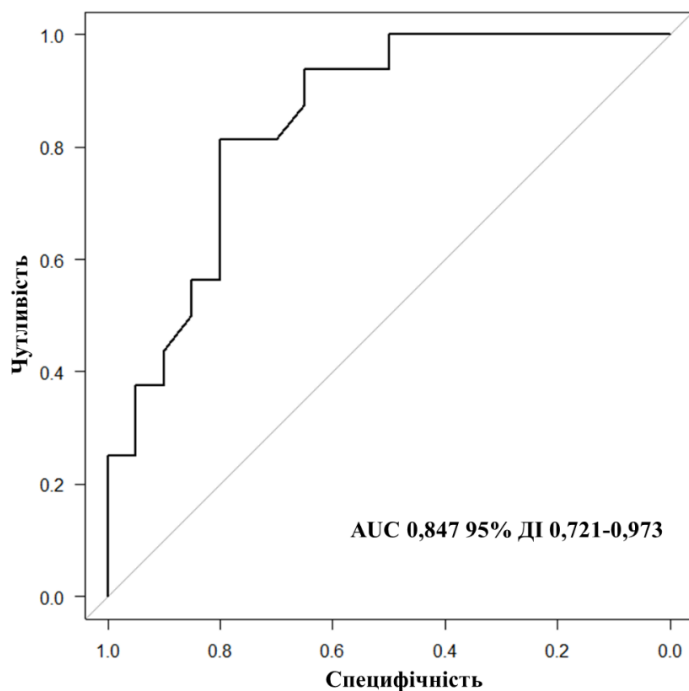


Рисунок 5.2. ROC-крива багатофакторного логістичного аналізу предикторів клінічно значущого покращання перебігу СЧВ. Факторні ознаки, включені у модель: ШОЕ, АТ-La/SSB.

Отже, основними предикторами досягнення клінічно значущого покращання перебігу СЧВ є позитивність за АТ-La/SSB і вихідний рівень ШОЕ <20 мм/год.

### **5.3. Значення додаткових запальних, протизапальних маркерів і пресепсину у прогнозуванні відповіді на лікування системного червоного вовчака**

Результати аналізу рівнів запальних, протизапальних маркерів і пресепсину у хворих на СЧВ залежно від клінічної відповіді на лікування представлено у таблиці 5.9. Групи пацієнтів з позитивним та недостатнім ефектом лікування статистично не відрізнялись за початковою величиною індексу активності захворювання SLEDAI-2K (8 (6-14) балів проти 10 (7-12) балів,  $p=0,637$ ), спектром клінічних проявів та обсягом медикаментозної терапії. Проте хворі, які в період спостереження досягли клінічно значущого покращання, мали вищі початкові рівні вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-10 та пресепсину порівняно з пацієнтами, які мали недостатню клінічну відповідь на лікування.



Таблиця 5.9

Вихідні величини додаткових лабораторних маркерів запального синдрому у хворих на СЧВ залежно від клінічної відповіді на лікування

Додаткові лабораторні показники запального синдрому (n=42)	Клінічно значуще покращання: зниження індексу SLEDAI-2K на $\geq 4$ бали і/або досягнення низької активності СЧВ (індекс SLEDAI-2K $\leq 4$ бали)		
	Так (n=21)	Ні (n=21)	p
ВчСРБ, мг/л	10,4 (5,2-27,0)	5,9 (1,5-11,4)	<b>0,040</b>
АТ-СРБ, нг/мл	9,5 (6,0-16,2)	6,2 (4,4-9,2)	<b>0,047</b>
ІЛ-6, пг/мл	4,3 (2,7-7,2)	5,1 (2,3-17,4)	0,983
ІЛ-10, пг/мл	28,8 (3,2-35,0)	3,2 (3,0-19,6)	<b>0,034</b>
Пресепсин, пг/мл	146 (97-220)	97 (87-146)	<b>0,039</b>
Прокальцитонін, нг/мл	0,258 $\pm$ 0,122	0,267 $\pm$ 0,140	0,835

При аналізі прогностичної значущості додаткових лабораторних маркерів запального синдрому в рамках однофакторної моделі (табл. 5.10) виявлено, що вищі початкові рівні ІЛ-10 (ВШ 1,04 (95% ДІ 1,01-1,07),  $p=0,024$ ), АТ-СРБ (ВШ 1,12 (95% ДІ 1,02-1,23),  $p=0,021$ ) та пресепсину (ВШ 1,01 (95% ДІ 1,01-1,02),  $p=0,02$ ) є предикторами досягнення мети лікування. Хоча вихідний рівень вчСРБ був вищим у пацієнтів, які мали позитивну клінічну відповідь на лікування, цю відмінність не було підтверджено результатами логістичного регресійного аналізу.

Таблиця 5.10

Результати логістичного регресійного аналізу додаткових маркерів запального синдрому як предикторів клінічно значущого покращання перебігу СЧВ

Факторні ознаки	Однофакторний аналіз		
	Коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p
ВчСРБ	-0,006 $\pm$ 0,02	0,99 (0,95-1,04)	0,802
АТ-СРБ	0,11 $\pm$ 0,05	1,12 (1,02-1,23)	<b>0,021</b>
ІЛ-6	-0,001 $\pm$ 0,02	0,99 (0,97-1,03)	0,961
ІЛ-10	0,037 $\pm$ 0,02	1,04 (1,01-1,07)	<b>0,024</b>
Пресепсин	0,01 $\pm$ 0,004	1,01 (1,01-1,02)	<b>0,020</b>
Прокальцитонін	-0,51 $\pm$ 2,40	0,60 (0,01-67,00)	0,833

Методом ROC-аналізу визначено оптимальні порогові значення АТ-СРБ  $\geq 8,0$  нг/мл (чутливість 67,9%, специфічність 76,7%), ІЛ-10  $\geq 30$  пг/мл (чутливість 53,8%, специфічність 88,5%) та пресепсину  $\geq 138$  пг/мл (чутливість 69,6%, специфічність 69,6%) для прогнозування імовірності досягнення мети лікування (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Характеристики ROC-аналізу для моделі прогнозування досягнення мети лікування за вихідними рівнями додаткових лабораторних маркерів

Показники	AUC	95% ДІ	Порогове значення	Чутливість	Специфічність	p
АТ-СРБ	0,676	0,529-0,823	$\geq 8,0$ нг/мл	67,9%	76,7%	<b>0,021</b>
ІЛ-10	0,726	0,585-0,868	$\geq 30$ пг/мл	53,8%	88,5%	<b>0,024</b>
Пресепсин	0,708	0,555-0,861	$\geq 138$ пг/мл	69,6%	69,6%	<b>0,020</b>

Отже, серед додаткових лабораторних маркерів запального синдрому предикторами досягнення клінічно значущого покращання перебігу СЧВ є вищі вихідні рівні АТ-СРБ  $\geq 8,0$  нг/мл, ІЛ-10  $\geq 30$  пг/мл та пресепсину  $\geq 138$  пг/мл.

Підсумовуючи цей розділ дисертаційної роботи, можемо підтвердити значення рівнів маркерів запалення, інтерлейкіну-10 та специфічних аутоантитіл у детермінації змісту медикаментозної терапії та прогнозуванні перебігу СЧВ. Зокрема, виявлено асоціацію застосування високих доз ГК із підвищеними рівнями як традиційних (ШОЕ, СРБ), так і додаткових (вчСРБ, пресепсин) лабораторних маркерів запального синдрому. Серед специфічних аутоантитіл предикторами застосування високих доз ГК були наявність АТ-дсДНК та АТ до хроматину. При цьому визначення АТ-дсДНК широко використовують у клінічній практиці як для встановлення діагнозу СЧВ, так і для моніторингу активності захворювання. Натомість АТ до хроматину не входять до класифікаційних критеріїв СЧВ і не є компонентом індексів активності захворювання. Тому визначення АТ до хроматину у хворих на СЧВ може мати додаткове практичне значення.

Основними предикторами досягнення клінічно значущого покращання перебігу СЧВ є позитивність за АТ-La/SSB, вихідні рівні ШОЕ  $< 20$  мм/год, АТ-СРБ  $\geq 8,0$  нг/мл, ІЛ-10  $\geq 30$  пг/мл та пресепсину  $\geq 138$  пг/мл. При цьому за спектром

клінічних проявів, величиною індексів активності і пошкодження СЧВ хворі з позитивною та недостатньою відповіддю на лікування у нашій когорті зовсім не відрізнялись. Тобто можна припустити, що за однакових клінічних проявів захворювання реакція традиційних (ШОЕ, СРБ) та додаткових маркерів запального синдрому характеризує різні типи запально-імуної реактивності, які значною мірою детермінують відповідь на лікування ГК та імуносупресивними препаратами.

Основні положення та результати цього розділу дисертації висвітлені у публікації [17]:

1. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Яременко КМ. Взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, інтерлейкіну-10, специфічних аутоантитіл та змістом медикаментозної терапії і подальшим перебігом системного червоного вовчака. Тези ХХVІІІ Міжнародної науково-практичної конференції «Science and development of methods for solving modern problems», 18-21 липня 2023 р., Мельбурн, Австралія. С.123-130. doi: 10.46299/ISG.2023.1.28.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

СЧВ є системним аутоімунним захворюванням з поліорганною симптоматикою та рецидивним перебігом [3, 5]. За даними мета-аналізу Мак А. et al., в період з 1950 по 2000 роки загальний прогноз хворих на СЧВ значно покращився: 5-річна виживаність зросла з 75 % до 95 %, а 10-річна – з 63% до 91% [151]. Проте зростання виживаності досягло плато і за останні 2 десятиліття ніяких істотних змін в показниках виживаності хворих не спостерігалось. Хворі на СЧВ, як і раніше, мають високий ризик смерті (в 2-5 разів вищий, ніж у загальній популяції) [171, 233, 251]. Одним із факторів, що визначають несприятливий життєвий прогноз при СЧВ, є висока активність захворювання. Тому регулярний моніторинг активності СЧВ та вчасна інтенсифікація терапії є першочерговим завданням менеджменту хворих на СЧВ [10]. Однак клінічна та імунологічна гетерогенність СЧВ значно ускладнює кількісну оцінку активності захворювання. На сьогодні в клінічній практиці з цією метою найчастіше застосовують шкали SLEDAI [50], BILAG [108], SLAM та SELENA SLEDAI PGA [142], кожна з яких має свої недоліки та обмеження. Останніми десятиліттями зростає науковий інтерес до пошуку потенційних лабораторних біомаркерів для оцінки активності і прогнозування перебігу СЧВ, а також диференціювання різних клінічних та імунологічних фенотипів захворювання. Оскільки у патогенезі СЧВ бере участь низка різних аутоантитіл, цитокінів і маркерів запалення, саме вони стали предметом нашого дослідження.

У першій частині роботи ми зосередились на вивченні клінічного значення традиційних лабораторних параметрів – маркерів запалення (ШОЕ, СРБ) та характерних для СЧВ аутоантитіл, їх взаємозв'язку з клініко-лабораторними особливостями хворих на СЧВ.

Загалом серед загальної когорти обстежених було значно більше жінок (87,6%), при цьому найбільше відношення частки жінок до чоловіків спостерігалось у групі з віком дебюту СЧВ від 19 до 44 років – 12:1, що відповідає гендерним особливостям захворювання. Результати нашого дослідження на

українському контингенті хворих переважно підтверджують літературні дані щодо статевих відмінностей клініко-лабораторних проявів СЧВ. Зокрема, попередні дослідження також демонстрували меншу частоту синдрому Рейно, алопеції, артралгій, синдрому Шегрена і позитивності за АТ-Ro/SSA у чоловіків з СЧВ [28, 52, 166, 186, 190, 225, 244]. Виявлені нами більша частота серозитів у вигляді плевриту у чоловіків із СЧВ і тяжче ураження нирок у них також відповідає даним багатьох публікацій [52, 91, 185, 190, 244]. Ми виявили більшу частоту трофічних виразок у чоловіків з СЧВ, але цей клінічний прояв не оцінювався в інших роботах. Хоча за даними кількох досліджень у чоловіків рідше має місце ураження шкіри у вигляді еритеми-«метелика» і фотосенсибілізації та ураження слизових оболонок у вигляді виразок ротової порожнини [52, 185, 225], ми не виявили таких особливостей. Поодинокі дослідження повідомляють про більшу частоту конституційних симптомів у чоловіків з СЧВ [96], однак це не знайшло підтвердження у нашій роботі. У нашій когорті не спостерігалось статевих відмінностей щодо величини індексу активності SLEDAI-2K та значень ШОЕ і СРБ. Також ми не виявили гендерних особливостей для таких лабораторних змін, як лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, рівні С3 і С4, АФЛ-АТ, АТ-дсДНК, які описані в деяких публікаціях [52, 86, 96].

Результати основних когортних досліджень та власні дані щодо особливостей перебігу СЧВ у чоловіків наведено у таблиці 6.1. Неоднозначність результатів різних авторів можна пояснити різним дизайном досліджень, расовими та етнічними особливостями пацієнтів, відносно невеликою кількістю хворих чоловічої статі. Обізнаність лікарів про деякі відмінності клініко-лабораторних проявів СЧВ у жінок та чоловіків може допомогти у вчасному встановленні діагнозу, покращити віддалені наслідки і, відповідно, прогноз для представників обох статей.

Таблиця 6.1

Клінічні прояви СЧВ у чоловіків за результатами попередніх досліджень та на основі власних даних

Когорта	Клінічні прояви з більшою частотою у чоловіків	Клінічні прояви з меншою частотою у чоловіків	Лабораторні відхилення з більшою частотою у чоловіків
LUMINA [23]	Більше кумулятивне пошкодження органів	Скелетно-м'язові прояви	Вовчаковий антикоагулянт
Hopkins [225]	Нейропсихіатричні, ниркові, серцево-судинні захворювання, ураження периферичних судин	Висип-«метелик», фотосенсибілізація, виразки ротової порожнини, алопеція, синдром Рейно, артралгія	Лімфопенія, вовчаковий антикоагулянт, пряма проба Кумбса, низький рівень С3, АТ-Sm, АТ-дсДНК
Mok [160]	Дискоїдний висип, серцево-судинні захворювання	Скелетно-м'язові прояви, алопеція, синдром Рейно	Тромбоцитопенія
GLADEL [96]	Конституційні симптоми, неврологічні прояви в дебюті, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія	Артралгія, ураження шкіри	Лейкопенія, лімфопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, низький С3, АТ до кардіоліпіну
Molina [161]	Аррит, судинний тромбоз, ураження ЦНС, серця і легень	Синдром Рейно	АТ-дсДНК
Stefanidou [217]	Інсульт, антифосфоліпідний синдром, судинний тромбоз, ураження шлунково-кишкового тракту	Алопеція, артралгії, фотосенсибілізація, синдром Рейно	Тромбоцитопенія
Власні дані [16]	Ураження нирок з нефротичним синдромом, ураження серозних оболонок у вигляді плевриту, трофічні виразки	Алопеція, артралгії, синдром Рейно, ураження нервової системи, синдром Шегрена	Нижча частота АТ-Ro/SSA

Наші результати з вивчення особливостей СЧВ залежно від віку на момент дебюту захворювання є співставними з даними інших авторів [29, 30, 35, 65, 191]. Так, у хворих з дебютом СЧВ у дитячому та дорослому віці частіше спостерігалась еритема у вигляді метелика, ураження нирок та позитивність за АТ-дсДНК. Для хворих з дебютом СЧВ у віці 19-44 років характерні більша частота алопеції та лімфаденопатії. У хворих з ювенільним СЧВ рідше спостерігались серозити порівняно з іншими віковими групами. Значення індексів активності SLEDAI-2K у різних вікових груп дебюту захворювання статистично не відрізнялись.

Результати нашого дослідження підтверджують існування взаємозв'язку між рівнями традиційних лабораторних маркерів запалення та клінічними характеристиками СЧВ. Більше половини обстежених хворих мали підвищені рівні ШОЕ та СРБ, які помірно корелювали між собою. У хворих на СЧВ старшого віку спостерігались порівняно вищі рівні СРБ (без достовірних відмінностей значень ШОЕ), проте нижча активність захворювання. Схожу залежність рівня СРБ від віку Siemons et al. спостерігали у хворих на ревматоїдний артрит [207]. З активністю СЧВ слабо корелювали рівні ШОЕ, для СРБ такого взаємозв'язку підтвердити не вдалось, що відповідає результатам інших авторів [44, 187]. Проте рівень СРБ у хворих із помірним та високим ступенем незворотних ушкоджень органів був порівняно вищим, ніж у хворих з низьким ступенем або відсутністю пошкоджень, що узгоджується з даними літератури про наявність кореляційного зв'язку між рівнем СРБ та індексом пошкодження SLICC/ACR DI [139, 159, 179]. Наші результати співпадають з даними інших авторів про асоціацію підвищеного рівня СРБ з ураженням серозних [85, 93, 159] та слизових оболонок, синдромом Шегрена та анемією [159]. Натомість шкірні та НП прояви СЧВ супроводжувались порівняно нижчим рівнем СРБ. На противагу деяким іншим дослідникам [159], нами не встановлено зв'язку між рівнем СРБ та ураженням опорно-рухового апарату. Про відсутність асоціації між величинами СРБ та наявністю артриту повідомляли також інші автори [44, 85, 187]. Підвищений рівень ШОЕ асоціювався з серозитами (за винятком перикардиту), артритом, нефритом, пульмонітом, ураженням серця, системи мононуклеарних фагоцитів, конституційними симптомами, анемією та

позитивністю за АТ-Ro/SSA, що відповідає даним літератури [65, 101]. У хворих з невідповідністю рівнів ШОЕ та СРБ у вигляді високої ШОЕ/низького СРБ спостерігалась порівняно висока частота ураження ЦНС. Подібних публікацій щодо клініко-лабораторних відмінностей у хворих з СЧВ з невідповідністю між рівнями ШОЕ та СРБ нами знайдено не було.

Нами також продемонстровано зв'язок між спектром аутоантитіл та клінічними особливостями СЧВ. Згідно з результатами попередніх досліджень позитивність за АТ-дсДНК у нашій когорті асоціювалась з молодшим віком дебюту захворювання [65] та ураженням опорно-рухового апарату у вигляді артриту/артралгій [99]. Копозитивність за АТ-дсДНК та іншими аутоантитілами (окрім АТ-Sm) асоціювалась з ураженням нирок, лімфаденопатією зі спленомегалією, лихоманкою, лейкопенією [65]. Величина титру АТ-дсДНК асоціювалась з активністю СЧВ [65, 101, 204, 246] та негативно корелювала з віком пацієнтів, тривалістю захворювання, рівнями гемоглобіну, компонентів комплементу С3 і С4. Достовірного взаємозв'язку між титром АТ-дсДНК та рівнями ШОЕ і СРБ не спостерігалось. Для хворих, позитивних за АТ-Sm, характерною була порівняно висока частота шкірних проявів (насамперед у вигляді еритеми-«метелика» та фотодерматиту), ураження судин (переважно у вигляді синдрому Рейно), схуднення, гематологічних порушень та гіпокомплементації, що відповідає даним літератури [22, 101]. Позитивність за АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB асоціювалась із пізнім дебютом захворювання, низькою активністю СЧВ, шкірними проявами у вигляді дискоїдного висипу, синдромом Шегрена, ураженням ПНС [72, 101, 169]. У хворих з позитивними АФЛ-АТ спостерігався молодший вік дебюту захворювання, вищий ступінь незворотніх пошкоджень органів, вища частота ураження судин (у вигляді тромбозів артерій/вен, некротизивного васкуліту), ЦНС та нирок, нижча частота артритів/артралгій, що співпадає з результатами вітчизняних та зарубіжних авторів [35, 72, 205, 229]. Рівні традиційних маркерів запалення у хворих з різним спектром аутоантитіл були співставними, хоча деякі дослідники повідомляли про вищі рівні ШОЕ у хворих з позитивними АТ-дсДНК [101]. Імовірними причинами певних розбіжностей результатів різних авторів можуть бути відмінності методик визначення аутоантитіл,



їх порогових значень, утворення різної кількості імунологічних кластерів СЧВ або ізольоване вивчення окремого виду аутоантитіл. Перевагою нашого дослідження є аналіз 5 імунологічних підгруп хворих на СЧВ.

Окремо ми проаналізували клініко-лабораторні особливості СЧВ у хворих із суглобовим синдромом, ураженням нирок і нервової системи з огляду на поширеність і прогностичну значущість цих проявів. Суглобовий синдром у вигляді артралгій та/або артритів спостерігався у 84% хворих на СЧВ, що узгоджується з даними вітчизняних та зарубіжних авторів [1, 55, 231]. Наші результати частково відповідають наявним літературним даним щодо клініко-лабораторних характеристик хворих на СЧВ із суглобовим синдромом, хоча слід враховувати, що у проаналізованих публікаціях суглобовий синдром було представлено переважно артропатією Жаку. Alargon-Segovia D. et al. відзначали асоціацію суглобового синдрому з позитивністю за АТ-дсДНК [197]. Molina J.F. et al. описували асоціацію суглобового синдрому з нижчою частотою ураження нирок, припускаючи, що хворі з ураженням суглобів мають загалом сприятливіший прогноз [197]. Описано також асоціацію між синдромом Рейно і артритом/артралгіями у хворих на СЧВ [175]. На відміну від опублікованих раніше робіт [197, 210, 216, 221], нами не було виявлено взаємозв'язку між наявністю суглобового синдрому і синдрому Шегрена, підвищеного рівня СРБ та позитивністю за АТ-Ro/SSA. Щодо отриманих нами даних про вищу частоту лімфаденопатії, ураження серця та схуднення у хворих з ураженням суглобів порівняно з альтернативною групою, то їх релевантність неможливо оцінити, позаяк такі взаємозв'язки не вивчались у попередніх дослідженнях. Хоча в поодиноких публікаціях вказують на асоціацію м'язово-скелетних проявів з позитивністю за АФЛ-АТ [236], нами було виявлено достовірно нижчу частоту антифосфоліпідного синдрому у хворих на СЧВ із суглобовими проявами, при цьому групи суттєво не відрізнялись за частотою виявлення АФЛ-АТ. Суглобовий синдром у хворих на СЧВ асоціювався з вищим індексом активності захворювання та прийманням вищих доз пероральних ГК. У дослідженнях інших авторів не вивчали взаємозв'язок між наявністю суглобового синдрому та величинами індексу активності СЧВ SLEDAI-2K, клінічно необхідними дозами ГК. Варто зазначити, що

виявлена нами на українському контингенті хворих асоціація суглобового синдрому з еритемою-«метеликом» та ураженням серозних оболонок підтверджує діагностичну значущість задекларованої раніше класичної клінічної тріади СЧВ (дерматит, артрит, серозит) [180]. Обмеженням нашого дослідження була відсутність розподілу хворих на підгрупи залежно від виду суглобового синдрому (артралгії, неерозивний артрит, ерозивний артрит тощо), це питання потребує окремого вивчення.

У спільному дослідженні з іншими авторами (Матіяшук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ [7, 8, 121]) було встановлено, що середні значення ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (сурогатний маркер ураження артеріальних судин) у хворих на СЧВ були нижчими порівняно зі здоровими особами, але різниця між групами з підвищеним і нормальним рівнем СРБ була недостовірною (на відміну від даних деяких авторів [131, 243]). Відсутність кореляційного зв'язку між СРБ та ЕЗВД та відсутність показника СРБ серед переліку незалежних детермінант ЕЗВД дають підстави зробити висновок про відсутність значущого впливу СРБ на розвиток дисфункції ендотелію у нашої групи хворих. Можливо, поточні значення СРБ у хворих, більшість з яких вже отримували лікування, недостатньо чітко відображають вплив хронічного запального процесу на формування ендотеліальної дисфункції, або ж цей вплив маскується іншими факторами.

Клініко-лабораторні особливості ураження нирок у нашій когорті хворих на СЧВ загалом відповідають результатам міжнародних досліджень. Поширеність люпус-нефриту становила 46,3%, що відповідає діапазону 25-75% з даних літератури [24]. Згідно попередніх даних [148] ураження нирок при СЧВ асоціювалось з молодшим віком на момент дебюту захворювання. На відміну від попередніх досліджень [190], ми не виявили статевих особливостей люпус-нефриту. Проте частка осіб чоловічої статі серед хворих на люпус-нефрит з нефротичним синдромом була достовірно вищою порівняно з пацієнтами з субнефротичною протеїнурією. Наші результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які продемонстрували вищу частоту висипу на обличчі у вигляді метелика [213], серозиту [247], пульмоніту [21], лімфаденопатії [104], некротизивного васкуліту [140], вищу активність СЧВ за

SLEDAI-2K [84] і нижчу частоту феномену Рейно [109], синдрому Шегрена [192] та проявів з боку ПНС [220] у пацієнтів з люпус-нефритом. У хворих на СЧВ із ураженням нирок частіше мав місце тромбоз артерій/вен, проте не спостерігалось відмінностей щодо частоти антифосфоліпідного синдрому та позитивності за АФЛ-АТ, що відповідає літературним даним [123]. Відомо, що хворі на СЧВ мають підвищений ризик тромботичних ускладнень навіть за відсутності антифосфоліпідного синдрому [45]. Тому можна припустити, що ураження нирок є одним з факторів, що підвищують ризик тромботичних подій при СЧВ. Асоціацію люпус-нефриту зі спленомегалією та лихоманкою не було підтверджено в інших дослідженнях, ці відмінності можуть мати етнічні передумови. Виявлену нами асоціацію нефротичного синдрому з вищим індексом пошкодження SLICC/ACR DI описували також інші автори [87]. Пацієнти з люпус-нефритом мали достовірно вищий рівень ШОЕ без відмінностей у значеннях СРБ. Про цю дисоціацію між рівнями ШОЕ та СРБ у пацієнтів з люпус-нефритом вже повідомлялося в інших дослідженнях [48, 212]. Рівні компоненти С3, С4 не ввійшли до переліку предикторів ураження нирок при СЧВ, що відповідає деяким іншим дослідженням [193]. Згідно даних літератури [172, 209] у пацієнтів з люпус-нефритом частіше виявлялись АТ-дсДНК, ніж у хворих на СЧВ без ниркових маніфестацій. Крім того, титр АТ-дсДНК був достовірно вищим у хворих з нефротичним синдромом порівняно з пацієнтами з субнефротичною протеїнурією. Це узгоджується з даними Asif S. et al. [36] про кореляцію між величинами АТ-дсДНК і ступенем протеїнурії у хворих на СЧВ. Ми підтвердили цей кореляційний зв'язок у нашій когорті хворих, а також виявили асоціацію титрів АТ-дсДНК з вираженістю гематурії та піурії як ознаками активного захворювання нирок. Частка хворих з люпус-нефритом, які приймали гідроксихлорохін на момент включення в дослідження, була достовірно нижчою порівняно з хворими на СЧВ без ураження нирок. Варто зазначити, що частина обстежених пацієнтів з ураженням нирок перебували під спостереженням у нефрологів та були направлені на кафедру для підтвердження діагнозу СЧВ. Відповідно, ми реєстрували і аналізували зміст медикаментозної терапії на момент звернення і включення в дослідження, а не після корекції лікування. За результатами

однофакторного логістичного регресійного аналізу приймання гідроксихлорохіну асоціювалось зі зниженням ризику люпус-нефриту, що підтверджує беззаперечну важливість застосування цього препарату у хворих на СЧВ. Слід зазначити, що дослідження особливостей люпус-нефриту в нашій когорті хворих на СЧВ має кілька обмежень. Найсуттєвішим є відсутність результатів біопсії нирки у переважній більшості пацієнтів і неможливість оцінити клінічні характеристики різних гістологічних класів люпус-нефриту. Загалом це відображає низький рівень проведення біопсії нирки в Україні, оскільки лише невелика частка пацієнтів погоджується на цю інвазивну та потенційно небезпечну процедуру через ризики можливих ускладнень, фінансові причини, особисті переконання, низьку поінформованість тощо. Іншою проблемою є невелика кількість спеціалізованих закладів в Україні з можливістю проведення біопсії нирки. Для майбутніх досліджень необхідна більш тісна взаємодія зі спеціалізованими нефрологічними центрами.

Результати нашого дослідження демонструють, що НП СЧВ є окремим клінічним фенотипом захворювання. Частота ураження нервової системи у нашій когорті становила 26,5%, що загалом відповідає поширеності НП СЧВ (20-65%) за даними різних авторів [43, 105, 156, 163, 195]. Виявлена нами асоціація НП СЧВ з вищими значеннями індексу SLEDAI-2K та SLICC/ACR DI знаходить підтвердження у вітчизняних та зарубіжних публікаціях [11, 206, 253]. У хворих на СЧВ із ураженням нервової системи частіше спостерігались шкірні прояви, ураження судин, антифосфоліпідний синдром, гематологічні порушення, частіше виявлялись IgM-АТ до кардіоліпіну та АТ до  $\beta$ 2-глікопротеїну. Результати інших авторів підтверджують наявність асоціації між НП проявами СЧВ і АФЛ-АТ, що свідчить на користь гіпотези про провідне значення мікросудинного тромбозу у патогенезі НП СЧВ [64, 102, 195, 206]. Рівень СРБ у наших хворих з НП СЧВ був порівняно нижчим без суттєвих відмінностей у значеннях ШОЕ. Дані літератури [53, 93, 181] вказують на переважну відсутність залежності між величинами лабораторних запальних маркерів (ШОЕ, СРБ) та НП СЧВ. Однак Lee S. et al. повідомляли про асоціацію між рівнем СРБ та судомним синдромом [139]. Деякі дослідники вважають, що поява НП симптомів у

хворих на СЧВ із супутнім підвищенням рівня СРБ може бути індикатором інфекційного ураження ЦНС [59, 88].

За результатами анкетування позитивний результат опитувальника, що свідчить про наявність НП проявів СЧВ, отримано у 40% пацієнтів. Більше половини з них не мали раніше діагностованого ураження нервової системи, що підтверджує доцільність проведення анкетного скринінгу для виявлення НП симптомів у хворих на СЧВ. Особливо звертає на себе увагу недостатнє виявлення психіатричних проявів у хворих на СЧВ, оскільки з 7 осіб з психіатричними симптомами за даними анкетування лише у 1 пацієнта їх наявність була підтверджена даними медичної документації. Клініко-лабораторні асоціації у хворих з НП СЧВ за результатами анкетування дещо відрізнялись від таких у пацієнтів з підтвердженим ураженням нервової системи за даними медичної документації. Для прикладу, у хворих на СЧВ з позитивним результатом опитувальника не простежувалась вища частота виявлення АФЛ-АТ. Цю відмінність можна пояснити різницею в об'ємі вибірок, а також різним спектром і тяжкістю НП проявів. Так, у хворих з ураженням ЦНС згідно даних медичної документації домінуючим проявом було цереброваскулярне захворювання, тоді як у групі НП СЧВ за даними анкетування переважали так звані «м'які» НП прояви (головний біль, психіатричні симптоми). У пацієнтів з позитивним результатом опитувальника спостерігалась асоціація НП проявів з такими типовими симптомами вовчака, як артрит, еритематозний висип на обличчі у вигляді метелика та алопеція. Ці результати цілком співпадають із результатами китайських дослідників [253]. Рівень комплементу С4 у пацієнтів з НП СЧВ за результатами анкетування був достовірно нижчим порівняно з хворими без НП СЧВ, про що повідомляли також інші автори [42, 253]. Наше дослідження з використанням скринінгового опитувальника для виявлення НП проявів СЧВ має певні обмеження, які потрібно враховувати при інтерпретації результатів. По-перше, ми використовували лише одну анкету для самостійного заповнення пацієнтом, тобто не можна виключити можливість систематичної помилки суб'єкта (subject bias). По-друге, при отриманні позитивного результату анкети ми не проводили детальну нейрокогнітивну оцінку, а направляли пацієнта до вузькопрофільних спеціалістів

(невролог, психотерапевт, психіатр тощо) для уточнення топічного діагнозу. По-третє, результати подальших дообстежень (МРТ головного мозку, хребта, електронейроміографія, електроенцефалографія тощо) та їх асоціації з клініко-лабораторними проявами СЧВ не були проаналізовані в рамках цього дослідження, це питання потребує окремого вивчення.

Наступний етап нашого дослідження був спрямований на вивчення клінічного значення додаткових лабораторних показників запального синдрому – сироваткових рівнів вчСРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, АТ-СРБ. Для лабораторного виключення клінічно неочевидних інфекцій визначали також сироваткові рівні прокальцитоніну та пресепсину. У хворих на СЧВ спостерігались підвищені порівняно з контролем рівні вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-6, що відповідає даним літератури [44, 67, 174, 183, 219]. Рівні ІЛ-10 у хворих на СЧВ та здорових осіб статистично не відрізнялись, що відповідає результатам деяких інших авторів [25].

Серед маркерів запального синдрому лише рівні ІЛ-6 та ШОЕ корелювали з активністю СЧВ, що узгоджується з даними літератури [66, 102, 174]. Більше того, ці показники продемонстрували кращу здатність диференціювати хворих з високою активністю захворювання, ніж загальновідомі лабораторні параметри (АТ-дсДНК, рівні комплементу С3, С4). Схожі результати описано в публікаціях інших авторів [194, 227]. Здатність вчСРБ визначати високу активність СЧВ виявилась незадовільною, що також відповідає даним літератури [44, 102, 187].

Наші результати продемонстрували зв'язок рівнів додаткових лабораторних маркерів запального синдрому з окремими клінічними проявами СЧВ. Згідно з даними літератури рівень вчСРБ асоціювався з ураженням серозних оболонок, легень, синдромом Шегрена, анемією, тромбоцитопенією, позитивними АТ до хроматину та RNP, вищим ступенем незворотних пошкоджень [85, 93, 159, 179]. На противагу деяким іншим дослідникам [159], нами не встановлено зв'язку між наявністю суглобового синдрому та підвищенням рівня вчСРБ. Найвищі величини вчСРБ реєструвались у хворих на СЧВ старшого віку, що узгоджується з описаною вище залежністю рівня СРБ від віку. Загалом рівні СРБ та вчСРБ добре корелювали між собою, а клініко-лабораторні асоціації СЧВ залежно від значень СРБ та вчСРБ

практично співпадали. Можемо підсумувати, що для рутинного моніторингу СЧВ достатньо використовувати традиційну методику визначення СРБ, а вчСРБ може бути корисним для оцінки серцево-судинного ризику.

Між рівнями вчСРБ та ІЛ-6 спостерігався помірний позитивний кореляційний зв'язок, що відповідає результатам інших досліджень [93, 158, 242]. Виявлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок рівнів вчСРБ та ІЛ-6 з індексом SLICC/ACR DI, що підтверджує описану нами раніше залежність між рівнями СРБ та індексом пошкодження СЧВ. Одночасне підвищення вчСРБ та ІЛ-6 асоціювалось з ураженням серозних оболонок, тромбоцитопенією, позитивністю за АТ до хроматину. Згідно даних літератури порівняно вищі значення вчСРБ та ІЛ-6 спостерігаються також у хворих з імунною тромбоцитопенією [130, 173, 249], а після лікування їх рівні достовірно знижуються. Можемо припустити, що імунна тромбоцитопенія та тромбоцитопенія при СЧВ мають спільні патогенетичні механізми.

Натомість у хворих із ураженням нервової системи кореляція рівнів вчСРБ та ІЛ-6 втрачалась: величини ІЛ-6 були порівняно високими, а вчСРБ порівняно низькими. Методом ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення ІЛ-6  $>14,5$  пг/мл (чутливість 59,1%, специфічність 94,5%) для діагностики НП СЧВ. Крім того, спостерігалась асоціація неврологічних проявів СЧВ із нижчими рівнями ІЛ-10. Потенційне значення ІЛ-6 у розвитку НП СЧВ останніми роками активно обговорюється в літературі: автори повідомляють про підвищення рівня ІЛ-6 не тільки в сироватці крові [110], а й у спинномозковій рідині хворих на СЧВ із НП проявами [102, 206]. Припускають, що у хворих з НП СЧВ додаткова продукція ІЛ-6 відбувається нейронами, ендотеліальними та гліальними клітинами гіпокампа і кори головного мозку [71].

Окремо ми проаналізували рівні додаткових лабораторних показників запального синдрому у хворих з люпус-нефритом. Відповідно до раніше опублікованих даних [189] нами не було виявлено різниці в рівнях ІЛ-6 між групами. Інші автори повідомляли, що пацієнти з люпус-нефритом мають вищі рівні АТ-СРБ [209], але наші дані не змогли це підтвердити. Незважаючи на попередні дослідження, які повідомляли про вищі рівні ІЛ-10 у пацієнтів з люпус-нефритом [172], наші

результати виявились протилежними, що підтверджує гіпотезу про те, що ІЛ-10 може мати як протективний, так і патологічний вплив на різних стадіях захворювання [78, 100].

Рівень ІЛ-10 не корелював з активністю СЧВ у нашій когорті, що співпадає з результатами деяких авторів [194, 242]. Серед клінічних проявів СЧВ асоціація рівня ІЛ-10 спостерігалась тільки з синдромом Шегрена. Попри своє патогенетичне значення у стимуляції проліферації В-клітин та синтезі аутоантитіл, у нашому дослідженні ІЛ-10 не продемонстрував взаємозв'язку із загальним титром АНА та частотою виявлення окремих специфічних аутоантитіл, що відповідає результатам інших авторів [25, 78, 242].

Клінічне значення АТ-СРБ у хворих на СЧВ залишається неоднозначним. З одного боку, їх рівні негативно корелюють із величинами вчСРБ та ІЛ-6, тобто є імовірність «блокування» молекул СРБ специфічними антитілами. З іншого боку, низькі рівні вчСРБ у хворих з певними клінічними проявами не супроводжувались одночасним підвищенням АТ-СРБ, що підтверджує існування багатьох альтернативних причин низького рівня СРБ при СЧВ. Рівні АТ-СРБ у нашій когорті не корелювали з активністю СЧВ, як і в інших дослідженнях [183]. Не було виявлено також залежності рівнів АТ-СРБ від титру АНА та спектру вовчакових аутоантитіл, тобто не можна стверджувати, що вони відображають загальну імунологічну активність у хворих на СЧВ. З огляду на достовірне зниження АТ-СРБ на тлі проведення імуносупресивної терапії можемо припустити, що цей показник може мати потенційне значення у хворих до початку лікування, це питання потребує детальнішого вивчення.

Неоднозначність взаємозв'язків між СРБ та АТ-СРБ та їх клінічне значення у хворих на СЧВ залишається предметом наукових дискусій. Відомо, що нативний СРБ є пентамерним білком, який в умовах запального мікросередовища здатен дисоціювати на мономери (мСРБ). Цей ізомер СРБ володіє сильнішими прозапальними властивостями і дослідники припускають, що саме він виконує роль основного регулятора запальних процесів на місцевому рівні. Водночас величина загального рівня СРБ (визначеного традиційним чи високочутливим методом) не



відображає, яка ізоформа СРБ домінує в того чи іншого пацієнта – пентамерна чи мономерна. Відповідно, все очевиднішим стає факт, що для повного розуміння патофізіологічного перебігу запального процесу необхідно оцінювати вплив саме мСРБ. Останніми роками почали з'являтися дослідження, присвячені розробці і затвердженню методик кількісного визначення мСРБ [211, 241]. У 2018 році Zhang et al. [252] вперше застосували метод ELISA для визначення мСРБ з чутливістю близько 1 нг/мл. Китайські дослідники визначали рівні нативного СРБ та мСРБ у сироватці крові хворих з аутоімунними захворюваннями шкіри (псоріаз, екзема, кропив'янка тощо) і виявили, що лише рівні мСРБ були підвищеними порівняно з групою контролю. Водночас дослідження з вивчення рівнів мСРБ у хворих на СЧВ практично відсутні. Лише у 2022 році Karlsson et al. вперше одночасно визначали обидві ізоформи СРБ у хворих на СЧВ [133]. Виявлено, що рівні нативного СРБ та мСРБ не корелювали між собою, а співвідношення мСРБ до нативного СРБ було вищим у пацієнтів, що досягли ремісії. Окремого обговорення потребує механізм утворення АТ-СРБ. Дані літератури свідчать, що АТ-СРБ розпізнають не нативну пентамерну форму СРБ, а його конформаційно змінений варіант – мСРБ [144]. Це відбувається через експресію на поверхні мСРБ прихованих раніше епітопів, які набувають антигенних властивостей. Беручи до уваги вищезазначені особливості процесу ізомеризації СРБ з утворенням мономерів, які принципово відрізняються за структурою і вираженістю біологічної дії від нативного попередника, можемо зробити висновок, що для кращого розуміння значення СРБ у хворих на СЧВ необхідні дослідження з одночасним визначенням рівнів пентамерного СРБ, мономерного СРБ та АТ-СРБ.

Для виключення клінічно неочевидних інфекцій у хворих на СЧВ визначали рівні прокальцитоніну та пресепсину. Рівень прокальцитоніну у хворих на СЧВ не відрізнявся від значень у групі контролю, не корелював з активністю чи клініко-лабораторними проявами захворювання, а також не залежав від обсягу лікування. Це підтверджує доречність застосування прокальцитоніну для диференційної діагностики інфекцій та загострень СЧВ. Натомість пресепсин може мати додаткове практичне застосування у хворих на СЧВ. Його рівні у обстежених пацієнтів з СЧВ

не перевищували цифр, які вказують на наявність бактеріальної інфекції (>600 пг/мл [80, 157]), проте були достовірно вищими порівняно з контрольною групою. Наші результати підтверджує інше дослідження, яке продемонструвало підвищення рівня пресепсину у хворих на СЧВ за відсутності інфекції [224]. Існує кілька гіпотез щодо передумов підвищеної концентрації пресепсину у сироватці хворих на СЧВ. По-перше, порушення кліренсу апоптичних клітин супроводжується посиленням розщеплення кластеру диференціації CD14 в моноцитах та/або нейтрофілах з утворенням його розчинного фрагмента – пресепсину. На користь цього твердження свідчить підвищена кількість CD14-позитивних клітин при СЧВ. По-друге, підвищена активність катепсину D (лізосомальна протеаза) при СЧВ може посилювати розщеплення мембранної форми CD14. По-третє, у хворих на СЧВ підвищується утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, фагоцитоз яких супроводжується вивільненням розчинної форми CD14 [122]. Отже, в цілому підвищений рівень пресепсину може відображати надмірну активацію моноцитів при СЧВ. Рівні пресепсину на тлі проведення імуносупресивної терапії та при досягненні ремісії достовірно знижувались, що відповідає результатам інших авторів [122, 224] і вказує на потенційне практичне значення пресепсину як індикатора ефективності лікування. Підвищення концентрації пресепсину в нашій когорті хворих на СЧВ асоціювалось з чоловічою статтю, лихоманкою, анемією, тромбоцитопенією, ураженням нирок, позитивністю за АТ до хроматину. Тобто підвищення пресепсину у хворих із лихоманкою при нормальних рівнях СРБ та прокальцитоніну може слугувати допоміжним лабораторним критерієм у хворих з лихоманкою неясного генезу та підозрою на СЧВ. Натомість у хворих на СЧВ з ураженням серозних оболонок рівні пресепсину і прокальцитоніну залишались нормальними, але спостерігалось підвищення СРБ, вчСРБ, ШОЕ, ІЛ-6, що може стати в нагоді під час диференційної діагностики серозитів інфекційного та аутоімунного походження. У хворих з люпус-нефритом рівні пресепсину негативно корелювали з ШКФ, що відповідає даним літератури щодо залежності концентрації пресепсину від функції нирок [31, 134]. Водночас ми виявили позитивний кореляційний зв'язок між рівнями пресепсину та активністю СЧВ і вираженістю протеїнуриї у хворих з люпус-нефритом. Отже,

пресепсин можна вважати потенційним біомаркером для виявлення ураження нирок у пацієнтів із СЧВ, хоча це питання потребує подальшого вивчення.

Завершальним етапом нашого дослідження було вивчення рівнів маркерів запалення, інтерлейкіну-10 та специфічних аутоантитіл як потенційних чинників, що можуть детермінувати зміст медикаментозної терапії, та предикторів досягнення мети лікування (ремісія або низька активність).

З цією метою спочатку ми проаналізували вихідні рівні традиційних та додаткових лабораторних маркерів запального синдрому і спектр специфічних аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від призначеної початкової дози ГК як показника активності/тяжкості захворювання. Потреба у застосуванні високих доз ГК (>30 мг/д) асоціювалась з молодшим віком пацієнтів, меншою тривалістю захворювання, вищою активністю СЧВ, ураженням нирок, серця, легень, системи мононуклеарних фагоцитів, слизових і серозних оболонок, конституційними симптомами, анемією, тромбоцитопенією. Водночас синдром Шегрена та приймання гідроксихлорохіну знижували ризик застосування високих доз ГК. Про цей та інші протективні ефекти гідроксихлорохіну (зменшення ризику госпіталізацій, досягнення низької активності захворювання) у хворих на СЧВ повідомлялось в попередніх дослідженнях [38, 70]. Основними лабораторними предикторами лікування високими дозами ГК були рівні ШОЕ  $\geq 42$  мм/год, СРБ  $\geq 27,6$  мг/л та позитивні АТ до хроматину, хоча виявлено також асоціацію з вищими рівнями СРБ, вчСРБ, пресепсину, більшою частотою виявлення та титром АТ-дсДНК. При цьому визначення АТ-дсДНК широко використовують у клінічній практиці як для встановлення діагнозу СЧВ, так і для моніторингу активності захворювання. Натомість АТ до хроматину не входять до класифікаційних критеріїв СЧВ і не є компонентом індексів активності захворювання. Тому визначення АТ до хроматину у хворих на СЧВ може мати додаткове практичне значення.

Далі ми визначали предиктори досягнення клінічно значущого покращання на візиті спостереження: зменшення індексу SLEDAI-2K на  $\geq 4$  бали і/або досягнення низької активності СЧВ (індекс SLEDAI-2K  $\leq 4$  бали) [94]. Основними предикторами досягнення позитивної клінічної відповіді були менша тривалість захворювання,

позитивність за АТ-La/SSB і вихідний рівень ШОЕ <20 мм/год. Про потенційний протективний ефект АТ-La/SSB у хворих на СЧВ свідчать також дані інших авторів [152]. Серед додаткових лабораторних маркерів запального синдрому предикторами досягнення клінічно значущого покращання перебігу СЧВ були початкові рівні АТ-СРБ  $\geq 8,0$  нг/мл, ІЛ-10  $\geq 30$  пг/мл та пресепсину  $\geq 138$  пг/мл. Хоча вихідні рівні СРБ та вчСРБ були вищими у пацієнтів, які мали позитивну клінічну відповідь на лікування, цю відмінність не було підтверджено результатами логістичного регресійного аналізу. Варто підкреслити, що за спектром клінічних проявів, величиною індексів активності і пошкодження СЧВ хворі з позитивною та недостатньою відповіддю на лікування у нашій когорті зовсім не відрізнялись. Тобто можна припустити, що за однакових клінічних проявів захворювання реакція традиційних (ШОЕ, СРБ) та додаткових маркерів запального синдрому характеризує різні типи запально-імунної реактивності, які значною мірою детермінують відповідь на лікування ГК та імуносупресивними препаратами.

Дані літератури щодо предикторів досягнення мети лікування у хворих на СЧВ суттєво різняться, переважно через вибір різних кінцевих точок. Одні дослідники оцінювали досягнення низької активності СЧВ за індексом BILAG [70] і повідомляли про частіше досягнення клінічної відповіді у хворих з низькою початковою активністю захворювання. В іншому дослідженні китайські вчені аналізували відносне зменшення індексу SLEDAI і предиктором досягнення клінічної відповіді виявилась вища вихідна активність СЧВ, проте до кінцевих точок не належало досягнення низької активності хвороби, а часові рамки спостереження обмежувались коротким періодом госпіталізації [143].

Узагальнивши значущість сироваткового рівня СРБ порівняно з ШОЕ у хворих на СЧВ, можемо зазначити, що ці традиційні лабораторні маркери запального синдрому мали відмінні клінічні та прогностичні властивості у нашій когорті. З одного боку, підвищений рівень СРБ асоціювався з віком хворих, ступенем незворотних пошкоджень органів, окремими специфічними проявами СЧВ (зокрема, перикардитом, ураженням слизових оболонок, де не відзначалось достовірного підвищення ШОЕ). Натомість рівень ШОЕ корелював з активністю захворювання,

його підвищення асоціювалось з ураженням нирок, системи мононуклеарних фагоцитів, серця, пульмонітом, конституційними симптомами, позитивністю за АТ-Ro/SSA; також підвищення ШОЕ було предиктором недосягнення клінічно значущого покращання. На відміну від ШОЕ, не виявлено залежності рівня СРБ від стадій та ефективності лікування. Окремо варто виокремити часту невідповідність між рівнями ШОЕ та СРБ у хворих на СЧВ. Наприклад, хворі з ураженням ЦНС нерідко мали високі значення ШОЕ та низькі рівні СРБ. Можемо зробити висновок, що СРБ та ШОЕ не є взаємозамінними лабораторними показниками у хворих на СЧВ, їх рівні потрібно контролювати одночасно з урахуванням поставлених клінічних завдань.

Наше дослідження має певні обмеження, які потрібно враховувати при інтерпретації результатів. По-перше, дослідження є одноцентровим і через низьку поширеність СЧВ має порівняно невеликий розмір вибірки, який ми намагались компенсувати тривалим часовим проміжком набору пацієнтів. По-друге, у дослідження було включено як хворих до початку лікування, так і пацієнтів, що вже отримували імуносупресивну терапію, що могло вплинути на рівень деяких лабораторних показників. По-третє, у ретроспективній частині дослідження у частини хворих були відсутні дані про повний спектр клінічних та імунологічних проявів СЧВ (у тому числі складових індексу SLEDAI-2K). По-четверте, у проспективній частині дослідження у частини пацієнтів візит спостереження відбувся лише через 12 місяців (основні причини: епідеміологічні обмеження, вимушена внутрішня і зовнішня міграція), тому проміжні коливання активності захворювання могли бути пропущені. По-п'яте, ми оцінювали досягнення клінічного значущого покращання в конкретний момент часу (на візиті спостереження), проте не вивчали, як довго цей стан стійко утримувався і які фактори цьому сприяли. Наше дослідження є лише проміжним етапом у вивченні значення лабораторних маркерів запального синдрому та специфічних аутоантитіл для оцінки активності та прогнозування перебігу СЧВ. Результати нашої роботи потребують подальшого підтвердження у багатоцентрових дослідженнях із більшою кількістю пацієнтів різної етнічної приналежності та тривалішим періодом спостереження.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено узагальнення результатів власного дослідження і вирішено актуальну науково-практичну проблему ревматології – удосконалення оцінки активності, органних уражень та прогнозування відповіді на лікування СЧВ на основі комплексного вивчення значення традиційних та додаткових маркерів запалення, ІЛ-10 та спектру специфічних аутоантитіл.

1. У чоловіків із СЧВ удвічі рідше порівняно з жінками виявляються АТ-Ro/SSA. АТ-дсДНК удвічі частіше виявляються у хворих з дебютом СЧВ у віці  $\leq 44$  років порівняно з пізнім дебютом. Хворі старшого віку мають вищі рівні СРБ, проте загалом порівняно нижчу активність СЧВ, у них частіше виявляються АТ-Ro/SSA та/або АТ-La/SSB.

2. Половина хворих на СЧВ мають підвищені рівні ШОЕ та СРБ, які помірно корелюють між собою. Підвищення СРБ асоціюється з ураженням серозних і слизових оболонок, синдромом Шегрена, анемією, вищим індексом пошкодження. Рівень ШОЕ корелює з активністю СЧВ, ураженням нирок, системи мононуклеарних фагоцитів, серця, легень, артритом, лихоманкою, АТ-Ro/SSA. При невідповідності рівнів ШОЕ і СРБ у вигляді високої ШОЕ/низького СРБ частіше має місце ураження ЦНС. Титр АТ-дсДНК асоціюється з активністю СЧВ, але не з рівнями ШОЕ і СРБ.

3. Суглобовий синдром у хворих на СЧВ асоціюється з вищим індексом SLEDAI-2K і позитивністю за АТ-дсДНК без відмінностей у рівнях ШОЕ та СРБ, тоді як люпус-нефрит – з вищими значеннями SLEDAI-2K та ШОЕ без відмінностей у рівні СРБ. Титр АТ-дсДНК  $> 12,5$  МО/мл може свідчити про наявність ознак нефриту (протеїнурія, гематурія, піурія) з чутливістю 81%, специфічністю 69%. Хворі з НП СЧВ мають вищі показники індексів активності та пошкодження, частоту виявлення ІgM-АТ до кардіоліпіну і АТ до  $\beta 2$ -глікопротеїну, але нижчі рівні СРБ. Позитивний результат анкети для виявлення НП СЧВ мають 40% хворих, більшість з них (64%) не мали раніше діагностованого ураження нервової системи.

4. Хворі на СЧВ мають підвищені порівняно зі здоровими особами сироваткові рівні вчСРБ, АТ-СРБ, ІЛ-6 та пресепсину, але не ІЛ-10 та прокальцитоніну. Чоловіки

з СЧВ мають вищий рівень пресепсину порівняно з жінками, а найвищі величини вчСРБ реєструються у хворих на СЧВ старшого віку.

5. Рівень вчСРБ корелює з СРБ та має близькі клінічні асоціації. Рівні вчСРБ та ІЛ-6 корелюють між собою, зі SLICC/ACR DI, їх одночасне підвищення спостерігається при серозитах, тромбоцитопенії, виявленні АТ до хроматину. У хворих з НП СЧВ кореляція між вчСРБ і ІЛ-6 втрачається: ІЛ-6 є підвищеним (рівень  $>14,5$  пг/мл може свідчити про наявність НП СЧВ із чутливістю 59%, специфічністю 95%), а вчСРБ низьким. АТ-СРБ негативно корелюють з вчСРБ та ІЛ-6, але не мають чітких клінічних асоціацій. Значення ІЛ-10 позитивно асоціюються з синдромом Шегрена, негативно – із люпус-нефритом і НП СЧВ, але, як і АТ-СРБ, не залежать від титру і спектру вовчакових аутоантитіл.

6. Вищі рівні пресепсину асоціюються з лихоманкою, анемією, тромбоцитопенією, АТ до хроматину, нефритом (рівень  $>106$  пг/мл може свідчити про ураження нирок з чутливістю 82%, специфічністю 54%). У хворих з нефритом рівень пресепсину позитивно корелює зі SLEDAI-2K, протеїнурією, титром АТ-дсДНК, негативно – зі ШКФ. З активністю СЧВ корелюють тільки рівні ІЛ-6 та ШОЕ, вони демонструють кращу здатність диференціювати хворих з високою активністю захворювання (SLEDAI-2K  $>10$  балів), ніж рекомендовані лабораторні параметри (С3, С4, АТ-дсДНК).

7. Рівні ШОЕ, СРБ, АТ-СРБ на тлі імуносупресивної терапії достовірно знижуються, пресепсину – при досягненні ремісії/низької активності. Найчутливішими предикторами застосування високих доз ГК є рівень ШОЕ  $\geq 42$  мм/год (чутливість 48%, специфічність 94%) та наявність АТ до хроматину, хоча є також асоціація з рівнями СРБ, вчСРБ, наявністю і титром АТ-дсДНК.

8. Предикторами досягнення протягом року клінічно значущого покращання при СЧВ є лише виявлення АТ-La/SSB і вихідний рівень ШОЕ  $<20$  мм/год (чутливість 73%, специфічність 62%). Серед додаткових запальних маркерів предикторами досягнення мети лікування є вихідні рівні АТ-СРБ  $\geq 8$  нг/мл (чутливість 68%, специфічність 77%), ІЛ-10  $\geq 30$  пг/мл (чутливість 54%, специфічність 89%) і пресепсину  $\geq 138$  пг/мл (чутливість 70%, специфічність 70%).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У процесі встановлення діагнозу та оцінки активності СЧВ доцільно враховувати статеві та вікові особливості значень маркерів запалення та спектру аутоантитіл: частіше виявлення АТ-Ro/SSA у жінок та осіб старшого віку, АТ-дсДНК – у хворих з дебютом СЧВ у віці до 44 років, прямий зв'язок рівня СРБ з віком пацієнтів.

2. Оскільки рівні СРБ і ШОЕ демонструють відмінні клінічні та прогностичні асоціації у хворих на СЧВ, ці маркери запального процесу не слід вважати взаємозамінними, їх рівні доцільно контролювати одночасно з урахуванням поставлених клінічних завдань. Для рутинного моніторингу СЧВ достатньо застосовувати традиційну методику визначення СРБ (а не вчСРБ).

3. У хворих із суглобовим синдромом, підозрілим щодо того, що він є проявом СЧВ, необхідно враховувати відсутність його асоціації з підвищенням рівнів ШОЕ та СРБ.

4. Під час діагностики люпус-нефриту слід брати до уваги підвищення рівня ШОЕ (без зміни рівня СРБ), більшу частоту виявлення і вищій (>12,5 МО/мл для активного нефриту – протеїнурія, гематурія, піурія) титр АТ-дсДНК і підвищення (>106 пг/мл) сироваткового рівня пресепсину.

5. Для своєчасної діагностики НП СЧВ доцільно проводити анкетний скринінг (Mosca M. et al., 2011) та брати до уваги, що для хворих з ураженням ЦНС характерні дисоціація між рівнями ШОЕ (висока) та СРБ (низький), а також значне підвищення сироваткового рівня ІЛ-6 (>14,5 пг/мл), низькі величини ІЛ-10, частіше виявлення ІgM-АТ до кардіоліпіну та АТ до  $\beta$ 2-глікопротеїну.

6. Під час оцінки активності СЧВ, крім традиційних клініко-лабораторних даних, рекомендовано орієнтуватись також на величини ШОЕ та ІЛ-6: рівень ШОЕ  $\geq 40$  мм/год та ІЛ-6  $\geq 5,4$  пг/мл демонструють кращу здатність визначати високу активність СЧВ, ніж такі лабораторні складові SLEDAI-2K, як С3, С4 та АТ-дсДНК.

7. Підвищення рівня пресепсину та ШОЕ у хворих із лихоманкою неясного генезу при нормальних значеннях СРБ та прокальцитоніну може слугувати допоміжним лабораторним критерієм на користь СЧВ, а у хворих на СЧВ з



ураженням серозних оболонок нормальні рівні пресепсину та прокальцитоніну на тлі підвищення маркерів запалення підтверджують аутоімунне (а не інфекційне) його походження.

8. При визначенні змісту початкової медикаментозної терапії та прогнозуванні її результатів слід брати до уваги, що хворі з наявністю АТ до хроматину та АТ-дсДНК зазвичай потребують призначення вищих доз ГК, а предикторами досягнення протягом року ремісії чи низької активності захворювання є тільки невисокий рівень ШОЕ ( $<20$  мм/год), наявність АТ-La/SSB, вищі значення АТ-СРБ ( $\geq 8$  нг/мл), ІЛ-10 ( $\geq 30$  пг/мл) та пресепсину ( $\geq 138$  пг/мл), але не клінічні прояви чи індекси активності та пошкодження СЧВ.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Надашкевич ОН, Свінціцький АС, Синенький ОВ. Удосконалення критеріїв діагнозу системного червоного вовчака. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії 2020;20(2):4-13. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.4
2. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018, 207 с.
3. Джус МБ, Івашківський ОІ, Карасевська ТА, та ін. Кальцинати м'язих тканин при системному червоному вовчаку. Клінічний випадок та огляд літератури. Український ревматологічний журнал 2021;1(83):64-73. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.83.16006
4. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України в умовах війни: Посібник. ДУ ННЦ Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска, Київ 2022, 220 с.
5. Коваленко ВМ, Шуба НМ, Борткевич ОП, Білявська ЮВ. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична і терапевтична тактики ведення хворих. Український ревматологічний журнал 2010;39(1):13-23.
6. Коляденко ДІ, Яременко ОБ, Нагірна МІ. Нейропсихіатричні прояви у хворих на системний червоний вовчак: поширеність, клінічні та лабораторні асоціації. Український ревматологічний журнал 2023;1(91):1-7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17688.
7. Матіящук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ, Коляденко ДІ. Асоціація порушення вазорегулювальної функції ендотелію з маркерами запалення та аутоантитілами у хворих на системний червоний вовчак. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Івано-Франківськ, 23 квітня 2020 р., 35 с.
8. Матіящук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ, Коляденко ДІ. Порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на системний червоний вовчак:

- асоціація з ураженням нирок, маркерами запалення та автоантитілами. *Нирки* 2020;9(1):14-19. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196912.
9. Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.10.2014 N 778.
  10. 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.
  11. Степанюк ТВ, Шевчук СВ. Частота та спектр уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. *Український ревматологічний журнал* 2023;91(1):1-6. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17581.
  12. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Імунологічні субтипи системного червоного вовчака та їх клінічні асоціації. Матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя», Харків, 4 листопада 2020 р., 174 с.
  13. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ. Клінічні та імунологічні особливості системного червоного вовчака залежно від віку хворих на момент дебюту захворювання. Тези міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020», Дніпро, 3-4 грудня 2020 р., Т.2:579-580 с.
  14. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ, Юр'єва ГО, Петелицька ЛБ. Частота та клінічні асоціації підвищення рівня С-реактивного білка у хворих на системний червоний вовчак. *Укр. ревматол. журн.* 2021;3(85):91.
  15. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіящук ІГ, Юр'єва ГО. Спектр дебютних клініко-лабораторних проявів системного червоного вовчака у осіб різних вікових категорій. Тези IV Наукового симпозиуму з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченого пам'яті В.В. Поворознюка (21-22 жовтня 2021 року, м. Київ). *Біль, суглоби, хребет* 2021;11(3):77-78.

16. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Спектр клінічних проявів, аутоантитіла та рівень маркерів запалення у чоловіків із системним червоним вовчаком. *Медична наука України* 2022;18(4):21-30. doi:10.32345/2664-4738.4.2022.04.
17. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Яременко КМ. Взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, інтерлейкіну-10, специфічних аутоантитіл та змістом медикаментозної терапії і подальшим перебігом системного червоного вовчака. Тези XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції «Science and development of methods for solving modern problems», 18-21 липня 2023 р., Мельбурн, Австралія. С.123-130. doi: 10.46299/ISG.2023.1.28.
18. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Яременко КМ. Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у хворих на системний червоний вовчак залежно від їх демографічних характеристик. Тези XXVI Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific trends and ways of solving modern problems», 04-07 липня 2023 р., Ла-Рошель, Франція. С.147-150. doi: 10.46299/ISG.2023.1.26.
19. Abrol E, Coutinho E, Chou M, et al. Psychosis in systemic lupus erythematosus (SLE): 40-year experience of a specialist centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5620-5629. doi: 10.1093/rheumatology/keab160.
20. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
21. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(5):294-300. doi: 10.1016/j.reuma.2018.03.012.
22. Ahn SS, Jung SM, Yoo J, et al. Anti-Smith antibody is associated with disease activity in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2019;39:1937-1944. doi: 10.1007/s00296-019-04445-y.

23. Alarcón GS, Calvo-Alén J, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1168-74. doi: 10.1136/ard.200X.046896.
24. Albirdisi MR, Al-Homood IA. Characteristics of lupus nephritis in Saudi lupus patients: a retrospective observational study. *Lupus*. 2020;29(12):1638-43. doi: 10.1177/0961203320947151.
25. Alduraibi FK, Sullivan KA, Chatham WW, et al. Interrelation of T cell cytokines and autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *Clin Immunol*. 2023;247:109239. doi: 10.1016/j.clim.2023.109239.
26. Aljaberi N, Wenderfer SE, Mathur A, et al. Clinical measurement of lupus nephritis activity is inferior to biomarker-based activity assessment using the renal activity index for lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000631. doi: 10.1136/lupus-2021-000631.
27. AlJarhi UM, Sadek KM, Darwish EM, et al. Evaluation of serum presepsin, procalcitonin, copeptin, and high-sensitivity C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1861-1869. doi: 10.1007/s10067-020-05471-z.
28. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, et al. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):11-24. doi: 10.1007/s00296-013-2798-9.
29. Al Rasbi A, Abdalla E, Sultan R, et al. Spectrum of systemic lupus erythematosus in Oman: from childhood to adulthood. *Rheumatology International*. 2018;38(9):1691-1698. doi: 10.1007/s00296-018-4032-2.
30. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016;25(14):1542-1550. doi: 10.1177/0961203316644333.
31. Arakawa K, Saeki A, Ide R, et al. Presepsin cut-off value for diagnosis of sepsis in patients with renal dysfunction. *PLoS ONE* 2022;17(9): e0273930. doi: 10.1371/journal.pone.0273930.

32. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3S):S14-S17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
33. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl5):v4-v11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379.
34. Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1304-10. doi: 10.3899/jrheum.130984.
35. Artim-Esen B, Şahin S, Çene E, et al. Comparison of Disease Characteristics. Organ Damage. and Survival in Patients with Juvenile-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus in a Combined Cohort from 2 Tertiary Centers in Turkey. *J Rheumatol.* 2017;44(5):619-625. doi: 10.3899/jrheum.160340.
36. Asif S, Khan A, Zahoor S, et al. Correlation between quantitative anti-dsDNA levels with severity of proteinuria in systemic lupus erythematosus patients. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(8):464-8. doi: 10.1016/j.reumae.2021.06.005.
37. Askanase AD, Daly RP, Okado M, et al. Development and content validity of the Lupus Foundation of America rapid evaluation of activity in lupus (LFA-REAL™): a patient-reported outcome measure for lupus disease activity. *Health Qual Life Outcomes* 2019;17:99. doi: 10.1186/s12955-019-1151-8.
38. Assunção H, Rodrigues M, Prata AR et al. Predictors of hospitalization in patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year cohort study. *Clin Rheumatol* 2022;41:2977-2986. doi: 10.1007/s10067-022-06251-7.
39. Aw YT, Whiley PJ, Lorenzo AM, et al. Immunophenotyping identifies distinct cellular signatures for systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Rheumatol & Autoimmun.* 2022;1-11. doi: 10.1002/rai2.12060.
40. Azzini AM, Dorizzi RM, Sette P, et al. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine. *Ann Transl Med* 2020;8(9):610. doi: 10.21037/atm-20-1855.

41. Ball EM, Gibson DS, Bell AL, et al. Plasma IL-6 levels correlate with clinical and ultrasound measures of arthritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23:46-56. doi: 10.1177/0961203313512882.
42. Bankole AA, Kazmi TR, Strazanac AR. Determination of the Risk Factors Contributing to the Development of Neuropsychiatric Lupus in a Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Cureus* 2021;13(12):e20129. doi: 10.7759/cureus.20129.
43. Barile-Fabris LA, Fragoso-Loyo H, Wojdyla D, et al. Factors associated with neuropsychiatric involvement in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2021;30(9):1481-1491. doi: 10.1177/09612033211020364.
44. Barnes EV, Narain S, Naranjo A, et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus*. 2005;14(8):576-82. doi: 10.1191/0961203305lu2157oa.
45. Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thromb J*. 2015;13:16. doi: 10.1186/s12959-015-0043-3
46. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing Committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367.
47. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
48. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus*. 2010;19(11):1272-80. doi: 10.1177/0961203310371154.
49. Bizzaro N, Villalta D, Bini V, et al. Multiparametric autoantibody analysis: a new paradigm for the diagnosis of connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2022;24:278. doi: 10.1186/s13075-022-02980-x.

50. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
51. Bona N, Pezzarini E, Balbi B, et al. Oxidative stress, inflammation and disease activity biomarkers in lupus nephropathy. *Lupus*. 2020;29(3):311-323. doi:10.1177/0961203320904784.
52. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(29):e4272. doi: 10.1097/MD.0000000000004272.
53. Cagnoli PC, Sundgren PC, Kairys A, et al. Changes in regional brain morphology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2012;39(5):959-67. doi: 10.3899/jrheum.110833.
54. Caielli S, Veiga DT, Balasubramanian P, et al. A CD4+ T cell population expanded in lupus blood provides B cell help through interleukin-10 and succinate. *Nat Med*. 2019;25(1):75-81. doi: 10.1038/s41591-018-0254-9.
55. Ceccarelli F, Natalucci F, Olivieri G, et al. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: not only Rhupus. *Lupus*. 2021;30(13):2029-2041. doi: 10.1177/09612033211051637.
56. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):53-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.022.
57. Ceccarelli F, Sciandrone M, Perricone C, et al. Biomarkers of erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: Application of machine learning models. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207926. doi: 10.1371/journal.pone.0207926.
58. Chambliss AB, Patel K, Colón-Franco JM, et al. AACC Guidance Document on the Clinical Use of Procalcitonin. *J Appl Lab Med*. 2023;8(3):598-634. doi: 10.1093/jalm/jfad007.
59. Chen J, Feng X, Wang H, et al. Discriminating infectious meningitis versus neuropsychiatric involvement in patients with systemic lupus erythematosus: a single-center experience. *Clin Rheumatol* 2015;34(2):365-9. doi: 10.1007/s10067-014-2726-8.



60. Chen Y, Shen J, Yang H, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic markers for distinguishing bacterial infections from lupus flares in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):108304. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108304.
61. Choi JH, Park DJ, Kang JH, et al. Comparison of clinical and serological differences among juvenile-, adult-, and late-onset systemic lupus erythematosus in Korean patients. *Lupus.* 2015;24(12):1342-9. doi: 10.1177/0961203315591024.
62. Choi SE, Park DJ, Kang JH, et al. Significance of co-positivity for anti-dsDNA, -nucleosome, and -histone antibodies in patients with lupus nephritis. *Ann Med.* 2023;55(1):1009-17. doi: 10.1080/07853890.2023.2187076.
63. Cildag S, Kara Y, Cakir E, et al. Comparison of Clinical and Laboratory Findings in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Regard to Age at Onset. *Eurasian J Med.* 2019;51(1):17-21. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.18022.
64. Conti F, Alessandri C, Perricone C, et al. Neurocognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association With Antiphospholipid Antibodies, Disease Activity and Chronic Damage. *PloS One* 2012;7:e33824. doi: 10.1371/journal.pone.0033824.
65. Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, et al. Clinical and serological associations of autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Investigative Medicine.* 2021;69(8):1417-1425. doi:10.1136/jim-2021-001887.
66. Dai L, Chen C, Wu J, et al. The predictive value of fibrinogen-to-albumin ratio in the active, severe active, and poor prognosis of systemic lupus erythematosus: A single-center retrospective study. *J Clin Lab Anal.* 2022;36:e24621. doi: 10.1002/jcla.24621.
67. Damiati LA, Denetiu I, Bahlas S, et al. Immunoprofiling of cytokines, chemokines, and growth factors in female patients with systemic lupus erythematosus- a pilot study. *BMC Immunol.* 2023;24(1):13. doi: 10.1186/s12865-023-00551-6.
68. Damoiseaux J, van Beers J. Autoantibodies to dsDNA in the diagnosis, classification and follow-up of patients with systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2023;6:100191. doi: 10.1016/j.jtauto.2023.100191.

69. Das Chagas Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FN, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus*. 2016;25(4):355-63. doi: 10.1177/0961203315606983.
70. David T, Su L, Cheng Y, et al. Predictors of British Isles Lupus Assessment Group-based outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: Analysis from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort. *Lupus*. 2023;32(9):1043-1055. doi: 10.1177/09612033231183273.
71. Deijns SJ, Broen JCA, Kruyt ND, et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102592. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102592.
72. Diaz-Gallo LM, Oke V, Lundström E, et al. Four Systemic Lupus Erythematosus Subgroups, Defined by Autoantibodies Status, Differ Regarding HLA-DRB1 Genotype Associations and Immunological and Clinical Manifestations. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(1):27-39. doi: 10.1002/acr2.11343.
73. Dima A, Jurcut C, Balanescu P, et al. Clinical significance of serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist* 2017;39:1-6.
74. Dima A, Opris D, Jurcut C, et al. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2016;25(11):1173-9. doi: 10.1177/0961203316651742.
75. Ding J, Su S, You T, et al. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1801. doi: 10.6061/clinics/2020/e1801.
76. Ding Y, Zhao J, Qian J, et al. The role of anti-ribosomal P autoantibodies in the prediction of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus based on CSTAR cohort (XIV). *Clin Rheumatol* 2022;41:1371-1379. doi: 10.1007/s10067-021-06034-6.

77. Echeverri A, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, et al. Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS 2018;27:1130-9. doi: 10.1177/0961203318763740.
78. Elazeem M, Rabab AM, Nilly HA. Correlation of serum interleukin-10 level with disease activity and severity in systemic lupus erythematosus. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation* 2018;45:25-33. doi: 10.4103/err.err\_15\_17.
79. El-Serougy E, Zayed HS, Ibrahim NM, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues. *Lupus*. 2019;28(11):1329-1336. doi: 10.1177/0961203318777101.
80. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):891-7. doi: 10.1007/s10156-012-0435-2.
81. Enocsson H, Gullstrand B, Eloranta ML, et al. C-Reactive Protein Levels in Systemic Lupus Erythematosus Are Modulated by the Interferon Gene Signature and CRP Gene Polymorphism rs1205. *Front Immunol*. 2021;11:622326. doi: 10.3389/fimmu.2020.622326.
82. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, et al. The Complex Role of C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med*. 2021;10(24):5837. doi: 10.3390/jcm10245837.
83. Enocsson H, Sjowall C, Kastbom A, et al. Association of serum C-reactive protein levels with lupus disease activity in the absence of measurable interferon-alpha and a C-reactive protein gene variant. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1568-73. doi: 10.1002/art.38408.
84. Estévez DT, Varela CI, Chico CA, et al. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18(9):513-7. doi: 10.1016/j.reumae.2021.08.003.
85. Eudy AM, Vines AI, Dooley MA, et al. Elevated C-reactive protein and self-reported disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(14):1460-7. doi: 10.1177/0961203314543915.

86. Faezi ST, Hosseini Almodarresi M, Akbarian M, et al. Clinical and immunological pattern of systemic lupus erythematosus in men in a cohort of 2355 patients. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(4):394-9. doi: 10.1111/1756-185X.12268.
87. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1405-9. doi: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1405::AID-ANR26>3.0.CO;2-V.
88. Fang H, Lan L, Qu Y, et al. Differences between central nervous system infection and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res* 2018;46(1):485-491. doi: 10.1177/0300060517722695.
89. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-45. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089.
90. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80:14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
91. Feng JB, Ni JD, Yao X, et al. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int.* 2010;30(8):1017-23. doi: 10.1007/s00296-009-1087-0.
92. Feng X, Zou Y, Pan W, 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.
93. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(6):588-97. doi: 10.1177/0961203310393378.
94. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726.

95. Galliera E, Massaccesi L, de Vecchi E, et al. Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: overview and updates. *Clin Chem Lab Med*. 2019;58(1):11-17. doi: 10.1515/cclm-2019-0643.
96. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005;14(12):938-46. doi: 10.1191/0961203305lu2245oa.
97. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
98. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29(2):288-91.
99. Gheita TA, Abaza NM, Hammam N, et al. Anti-dsDNA titre in female systemic lupus erythematosus patients: relation to disease manifestations, damage and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2018;27(7):1081-1087. doi: 10.1177/0961203318760209.
100. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2016;6:34604. doi: 10.1038/srep34604.
101. Gong M, Dai L, Xie Z, et al. Serological and clinical associations of autoantibodies in Chinese patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* 2023;13:10101. doi: 10.1038/s41598-023-37100-5.
102. González LA, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Systemic lupus erythematosus: The search for the ideal biomarker. *Lupus*. 2021;30(2):181-203. doi: 10.1177/0961203320979051.
103. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v52-v62. doi: 10.1093/rheumatology/keaa404.
104. Graef E, Magliulo D, Hollie N, et al. Clinical characteristics of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus: a case control study from a tertiary care center [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10).

105. Hanly JG, Legge A, Kamintsky L, et al. Role of autoantibodies and blood–brain barrier leakage in cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine* 2022;9:e000668. doi: 10.1136/lupus-2022-000668.
106. Hasan MA, Alali L, Alsadah F, et al. Prevalence and patterns of renal involvement among patients with systemic lupus erythematosus at a tertiary center. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(2):84-90. doi: 10.1097/RHU.0000000000001914.
107. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *Scientific World J*. 2010;10:1941-6. doi: 10.1100/tsw.2010.181.
108. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993;86:447-458.
109. Heimovski FE, Simioni JA, Skare TL. Systemic lupus erythematosus and Raynaud's phenomenon. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):837-40. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153881.
110. Hirohata S, Kikuchi H. Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(1):42-49. doi: 10.1002/acr2.11217.
111. Hoang TTT, Ichinose K, Morimoto S, et al. Measurement of anti-suprabasin antibodies, multiple cytokines and chemokines as potential predictive biomarkers for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2022;237:108980. doi: 10.1016/j.clim.2022.108980.
112. 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.
113. Hughes T, Adler A, Merrill JT, et al. Analysis of autosomal genes reveals gene-sex interactions and higher total genetic risk in men with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):694-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200385.
114. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Clinical and laboratory characteristics of patients with articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Bol', sustavy, pozvonočnik*. 2022;12(3):108-113. doi: 10.22141/pjs.12.3.2022.336.

115. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Clinical phenotypes of systemic lupus erythematosus with regard to age at disease onset. *Traditional medicine and pharmacology. Achievements, innovations, and alternatives: collective monograph Gryshchenko V, etc. International Science Group. Boston :Primedia eLaunch, 2021. p.p. 56-61, ref. 113-127 on p.301-303. doi: 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II.*
116. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Iaremenko KM, Matiyashchuk IG. Lupus nephritis: clinical characteristics, serological associations, pattern of pro- and anti-inflammatory markers. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis 2023;2(78):69-80. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.08.*
117. Iaremenko O, Koliadenko D, Iaremenko K. Presepsin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological associations. *Ann Rheum Dis 2023;82(1):1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5750.*
118. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Matiyashchuk IG. Clinical and immunological characteristics of patients with juvenile-, adult- and late-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis 2021;80(1):612-613. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1237.*
119. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Prevalence and clinical associations of neuropsychiatric symptoms among patients with systemic lupus erythematosus. *The XII International Science Conference «Topical tendencies of science and practice», December 07-10, 2021, Edmonton, Canada. 601 p. doi: 10.46299/ISG.2021.II.XII.*
120. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Stepanova NM, Iaremenko KM. Presepsin as a potential biomarker for renal involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant 2023;38(1):i.495. doi: 10.1093/ndt/gfad063c\_3252.*
121. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Stepanova NM, Matiyashchuk IG. Prediction of atherosclerosis development and modification of its risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Hypertension 2023;41(3):p e139-e140. doi: 10.1097/01.hjh.0000940208.99079.45.*
122. Ikegame A, Kondo A, Kitaguchi K, et al. Presepsin production in monocyte/macrophage-mediated phagocytosis of neutrophil extracellular traps. *Sci Rep. 2022;12(1):5978. doi: 10.1038/s41598-022-09926-y.*

123. İlgen U, Yayla ME, Ateş A, Okatan İE, Yurteri EU, Torgutalp M, et al. Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(4):665-9. doi: 10.1177/0961203317734924.
124. Jin S, Yu C, Yu B. Changes of serum IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  levels in patients with systemic lupus erythematosus and their clinical value. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2867-2874.
125. Johnson SR, Diaz Martinez JP, Whittall-Garcia L, et al. Evaluating the Threshold Score for Classification of Systemic Lupus Erythematosus Using the EULAR/ACR Criteria. *J Rheumatol*. 2023;50(4):512-518. doi: 10.3899/jrheum.220100.
126. Joo YB, Park SY, Won S, et al. Differences in Clinical Features and Mortality between Childhood-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Single-center Study. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1490-7. doi:10.3899/jrheum.151129.
127. Jung JY, Koh BR, Kim HA, et al. Autoantibodies to C-reactive protein in incomplete lupus and systemic lupus erythematosus. *J Investig Med*. 2014;62(6):890-3. doi: 10.1097/JIM.0000000000000094.
128. Jung JY, Lee HY, Lee E, et al. Three Clinical Clusters Identified through Hierarchical Cluster Analysis Using Initial Laboratory Findings in Korean Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med*. 2022;11(9):2406. doi: 10.3390/jcm11092406.
129. Kanapathy A, Jaafar NR, Shaharir SS, et al. Prevalence of cognitive impairment using the Montreal Cognitive Assessment questionnaire among patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study at two tertiary centres in Malaysia. *Lupus* 2019;28:854-861. doi: 10.1177/0961203319852153.
130. Kapur R, Heitink-Pollé KM, Porcelijn L, et al. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. *Blood*. 2015;125(11):1793-802. doi: 10.1182/blood-2014-05-579110.
131. Karadag O, Calguneri M, Atalar E, et al. Novel cardiovascular risk factors and cardiac event predictors in female inactive systemic lupus erythematosus patients. *Clin. Rheumatol*. 2007;26:695-699. doi: 10.1007/s10067-006-0376-1.
132. Karlsson J, Wetterö J, Potempa LA, et al. Extracellular vesicles opsonized by monomeric C-reactive protein (CRP) are accessible as autoantigens in patients with



- systemic lupus erythematosus and associate with autoantibodies against CRP. *J Autoimmun.* 2023;139:103073. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103073.
133. Karlsson J, Wetterö J, Weiner M, et al. Associations of C-reactive protein isoforms with systemic lupus erythematosus phenotypes and disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):139. doi: 10.1186/s13075-022-02831-9.
134. Kobayashi S, Amano H, Terawaki H, et al. Prediction of presepsin concentrations through commensurate decline in kidney function in the elderly. *Clin Chim Acta.* 2020; 500:1-9. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.012.
135. Ko T, Koelmeyer R, Li N, et al. Predictors of infection requiring hospitalization in patients with systemic lupus erythematosus: a time-to-event analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;57:152099. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152099.
136. Kwon OC, Park JH, Lee SW, et al. Worse renal presentation and prognosis in initial-onset lupus nephritis than early-onset lupus nephritis. *Yonsei Med J.* 2020;61(11):951-7. doi: 10.3349/ymj.2020.61.11.951.
137. Kwon OC, Park MC. Risk of systemic lupus erythematosus flares according to autoantibody positivity at the time of diagnosis. *Sci Rep* 2023;13:3068. doi: 10.1038/s41598-023-29772-w.
138. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1357-66. doi: 10.1681/ASN.2013010026.
139. Lee SS, Singh S, Link K, et al. High-sensitivity C-reactive protein as an associate of clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 2008;38:41-54. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.09.005.
140. Leone P, Prete M, Malerba E, et al. Lupus vasculitis: an overview. *Biomedicines.* 2021;9(11):1626. doi: 10.3390/biomedicines9111626.
141. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, 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.
142. Liang MH, Socher SA, Larson MG, et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:1107-1118.

143. Li M, Liang J, Pan W, et al. Predictors of improvement in disease activity in first hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter retrospective study of a Chinese cohort. *Clin Rheumatol.* 2022;41(11):3355-3362. doi: 10.1007/s10067-022-06289-7.
144. Li QY, Li HY, Fu G, et al. Autoantibodies against C-Reactive Protein Influence Complement Activation and Clinical Course in Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3044-3054. doi: 10.1681/ASN.2016070735.
145. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):271-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.001.
146. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870.
147. Luo KL, Yang YH, Lin YT, 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.
148. Luo W, Farinha F, Isenberg DA, et al. Survival analysis of mortality and development of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus up to 40 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62(1):200-8. doi: 10.1093/rheumatology/keac218.
149. Lynall M. Neuropsychiatric symptoms in lupus. *Lupus* 2018;27:18-20. doi: 10.1177/0961203318801672.
150. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus.* 2020;29(9):1011-20. doi: 10.1177/0961203320932219.
151. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, et al. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):830-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.002.

152. Malik S, Bruner GR, Williams-Weese C, et al. Presence of anti-La autoantibody is associated with a lower risk of nephritis and seizures in lupus patients. *Lupus*. 2007;16(11):863-6. doi: 10.1177/0961203307083365.
153. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*. 2020;29(5):474-481. doi:10.1177/0961203320909156.
154. Medhat BM, Behiry ME, Sobhy N, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: characteristics and outcome in comparison to juvenile- and adult-onset patients-a multicenter retrospective cohort. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(2):435-442. doi: 10.1007/s10067-019-04776-y.
155. Mehta P, Singh K, Anand S, et al. Differentiating flare and infection in febrile lupus patients: Derivation and validation of a calculator for resource constrained settings. *Lupus*. 2022;31(10):1254-1262. doi: 10.1177/09612033221112066.
156. Meier AL, Bodmer NS, Wirth C, et al. Neuro-psychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and results from the Swiss lupus cohort study. *Lupus* 2021;30(10):1565-1576. doi: 10.1177/09612033211025636.
157. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:649-656. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.124.
158. Mercader-Salvans J, García-González M, Gómez-Bernal F, et al. Relationship between Disease Characteristics and Circulating Interleukin 6 in a Well-Characterized Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(18):14006. doi: 10.3390/ijms241814006.
159. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, et al. High-sensitivity C-reactive protein, disease activity, and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):441-7. doi: 10.1002/acr.21841.
160. Mok CC, Lau CS, Chan TM, et al. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8(3):188-96. doi: 10.1191/096120399678847605.

161. Molina JF, Drenkard C, Molina J, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(3):124-30. doi: 10.1097/00005792-199605000-00002.
162. Monahan RC, Beart-van de Voorde LJ, Eikenboom J, et al. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric symptoms is associated with anxiety and depression rather than inflammatory disease activity. *Lupus* 2021;30(7):1124-1132. doi: 10.1177/09612033211005014.
163. Monahan RC, Blonk AME, Huizinga TWJ, et al. To treat or not to treat with immunosuppressive therapy: psychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine* 2022;9:e000629. doi: 10.1136/lupus-2021-000629.
164. Moreno-Torres V, Castejón R, Martínez-Urbistondo M, et al. Serum cytokines to predict systemic lupus erythematosus clinical and serological activity. *Clin Transl Sci*. 2022;15(7):1676-1686. doi: 10.1111/cts.13283.
165. Mosca M, Govoni M, Tomietto P, et al. The development of a simple questionnaire to screen patients with SLE for the presence of neuropsychiatric symptoms in routine clinical practice. *Lupus* 2011;20:485-492. doi: 10.1177/0961203310389097.
166. Muñoz-Grajales C, González LA, Alarcón GS, et al. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2016;25(11):1217-1223. doi:10.1177/0961203316635286.
167. Musunuri B, Tripathy R, Padhi S, et al. The role of MBL, PCT, CRP, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet lymphocyte ratio in differentiating infections from flares in lupus. *Clin Rheumatol*. 2022;41(11):3337-3344. doi: 10.1007/s10067-022-06285-x.
168. Nightingale AL, Davidson JE, Molta CT, et al. 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.
169. Novak GV, Marques M, Balbi V, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):132-135. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.004.

170. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):384-394. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.09.012.
171. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):1043-1053. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789.
172. Palazzo L, Lindblom J, Mohan C, et al. Current insights on biomarkers in lupus nephritis: a systematic review of the literature. *J Clin Med.* 2022;11(19):5759. doi: 10.3390/jcm11195759.
173. Pan JQ, Wang W, Wang ML, et al. Recognition of the human antibody-mediated platelet destruction in adult ITP patients by C-reactive protein. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(10):10176-10185.
174. Pattanaik SS, Panda AK, Pati A, et al. Role of interleukin-6 and interferon- $\alpha$  in systemic lupus erythematosus: A case-control study and meta-analysis. *Lupus.* 2022;31(9):1094-1103. doi: 10.1177/09612033221102575.
175. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, et al. Is there a difference in systemic lupus erythematosus with and without Raynaud's phenomenon? *Rheumatol Int.* 2013;33(4):859-65. doi:10.1007/s00296-012-2449-6.
176. Pesickova SS, Rysava R, Lenicek M, et al. Prognostic value of anti-CRP antibodies in lupus nephritis in long-term follow-up. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:371. doi: 10.1186/s13075-015-0879-8.
177. Pesqueda-Cendejas K, Parra-Rojas I, Mora-García PE, et al. CRP Serum Levels Are Associated with High Cardiometabolic Risk and Clinical Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Clin Med.* 2022;11(7):1849. doi: 10.3390/jcm11071849.
178. Piga M, Congia M, Balestrieri A, et al. Imbalanced MMP-3 and MMP-12 serum levels in systemic lupus erythematosus patients with Jaccoud's arthropathy and a distinctive MRI pattern. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):4218-4228. doi: 10.1093/rheumatology/keaa915.

179. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Rubio JC, et al. The Relationships of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels With Disease Activity, Damage Accrual, and Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus. *Biol Res Nurs.* 2020;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192.
180. Poh YJ, Baptista B, D'Cruz DP. Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: a review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(10):925-938. doi: 10.1080/1744666X.2017.1371592.
181. Pradhan V, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, et al. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP): Association with clinical subsets in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from Western India. *Indian Journal of Rheumatology* 2013;8:65-67. doi: 10.1016/j.injr.2013.03.007.
182. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8. doi: 10.1002/art.1780380107.
183. Qi S, Chen Q, Xu D, et al. Clinical application of protein biomarkers in lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus.* 2018;27(10):1582-1590. doi: 10.1177/0961203318773643.
184. Raghunath S, Glikmann-Johnston Y, Morand E, et al. Evaluation of the Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in SLE. *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000580. doi: 10.1136/lupus-2021-000580.
185. Ramírez Sepúlveda JI, Bolin K, Mofors J, et al. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):60. doi: 10.1186/s13293-019-0274-2.
186. Rastin M, Mahmoudi M, Sahebari M, et al. Clinical & immunological characteristics in systemic lupus erythematosus patients. *Indian J Med Res.* 2017;146(2):224-229. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1356\_15.

187. Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Hatef MR, 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.
188. Rincón-Delgado K, Tovar-Sánchez C, Fernández-Ávila DR, et al. Role of cytokines in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Revista Colombiana de Reumatología* 2021;28(2):144-155. doi: 10.1016/j.rcreu.2021.05.018.
189. Ripley BJ, Goncalves B, Isenberg DA, et al. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):849-53. doi: 10.1136/ard.2004.022681.
190. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus* 2017;26(7):698-706. doi: 10.1177/0961203316673728.
191. Riveros Frutos A, Holgado S, Sanvisens Bergé A, et al. Late-onset versus early-onset systemic lupus: characteristics and outcome in a national multicentre register (RELESSER). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1793-1803. doi: 10.1093/rheumatology/keaa477.
192. Ruacho G, Kvarnström M, Zickert A, et al. Sjögren syndrome in systemic lupus erythematosus: a subset characterized by a systemic inflammatory state. *J Rheumatol*. 2020;47(6):865-75. doi: 10.3899/jrheum.190250.
193. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):960-71. doi: 10.1093/rheumatology/kep468.
194. Ruchakorn N, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, et al. Performance of cytokine models in predicting SLE activity. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):287. doi: 10.1186/s13075-019-2029-1.
195. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003;30(5):985-92.

196. Santamaría-Alza Y, Motta JZN, Fajardo-Rivero JE, et al. Systemic lupus erythematosus, gender differences in Colombian patients. *Clin Rheumatol* 2018;37: 2423–2428. doi: 10.1007/s10067-018-4161-8.
197. Santiago MB. Jaccoud-type lupus arthropathy. *Lupus*. 2022;31(4):398-406. doi: 10.1177/09612033221082908.
198. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus* 2021;13(9):e17969. doi: 10.7759/cureus.17969.
199. Sassi RH, Hendler JV, Piccoli GF, et al. Age of onset influences on clinical and laboratory profile of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):89-95. doi: 10.1007/s10067-016-3478-4.
200. Sawalha AH, Wang L, Nadig A, et al. Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J216-22. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.008.
201. Schäfer VS, Weiß K, Krause A, et al. Does erythrocyte sedimentation rate reflect and discriminate flare from infection in systemic lupus erythematosus? Correlation with clinical and laboratory parameters of disease activity. *Clin Rheumatol*. 2018;37(7):1835-1844. doi: 10.1007/s10067-018-4093-3.
202. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:604892. doi: 10.1155/2012/604892.
203. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(3):137-152. doi: 10.1038/s41584-018-0156-8.
204. Shang X, Ren L, Sun G, et al. Anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-C1q, and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(2):407-418. doi: 10.1002/iid3.401.
205. Shevchuk S, Segeda I. SLE and antiphospholipid syndrome: 168. Dyslipidaemia, Hyperhomocysteinaemia and Antiphospholipid Antibodies as Risk Factors of



- Thrombotic Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, *Rheumatology* 2011;50(3):iii106-iii110. doi: 10.1093/rheumatology/ker030.
206. Shi LH, Liu ZY, Yu SJ, et al. Performance of eye sign combined with increased interleukin-6 in cerebrospinal fluid in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(8):1464-1473. doi: 10.1111/1756-185X.14731.
207. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:368. doi: 10.1186/1471-2474-15-368.
208. Sippl N, Faustini F, Rönnelid J, et al. Arthritis in systemic lupus erythematosus is characterized by local IL-17A and IL-6 expression in synovial fluid. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(1):44-52. doi: 10.1111/cei.13585.
209. Sjöwall C, Bentow C, Aure MA, et al. Two-Parametric Immunological Score Development for Assessing Renal Involvement and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res*. 2018;2018:1294680. doi: 10.1155/2018/1294680.
210. Skare TL, Godoi Ade L, Ferreira VO. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: clinical and serological findings. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(4):489-92.
211. Slevin M, Heidari N, Azamfirei L. Monomeric C-Reactive Protein: Current Perspectives for Utilization and Inclusion as a Prognostic Indicator and Therapeutic Target. *Front Immunol*. 2022;13:866379. doi: 10.3389/fimmu.2022.866379.
212. Smith EM, Jorgensen AL, Beresford MW. Do classic blood biomarkers of JSLE identify active lupus nephritis? Evidence from the UK JSLE cohort study. *Lupus*. 2017;26(11):1212-7. doi: 10.1177/0961203317702253.
213. Somai M, Daoud F, Rachdi I, et al. Predictive factors of the lupus nephritis in a Tunisian cohort. *Tunis Med*. 2019;97(12):1399-406.
214. Son CN, Lee TH, Bang JH, et al. The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Korean J Intern Med*. 2018;33(4):823-828. doi: 10.3904/kjim.2016.065.
215. So-Ngern A, Leelasupasri S, Chulavatnatol S, et al. Prognostic Value of Serum Procalcitonin level for the Diagnosis of Bacterial Infections in Critically-ill Patients. *Infect Chemother*. 2019;51(3):263-273. doi: 10.3947/ic.2019.51.3.263.

216. Spronk PE, Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis.* 1992;51(3):358-61. doi: 10.1136/ard.51.3.358.
217. Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V, et al. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011;20(10):1090-4. doi: 10.1177/0961203311403640.
218. Stojan G, Fang H, Magder L, et al. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus.* 2013;22(8):827-34. doi: 10.1177/0961203313492578.
219. Strasser DS, Froidevaux S, Sippel V, et al. Preclinical to clinical translation of cenerimod, a novel S1P1 receptor modulator, in systemic lupus erythematosus. *RMD Open.* 2020;6(2):e001261. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001261.
220. Su YJ, Huang CR, Chang WN, et al. The association between autoantibodies and peripheral neuropathy in lupus nephritis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:524940. doi: 10.1155/2014/524940.
221. Takeishi M, Mimori A, Suzuki T. Clinical and immunological features of systemic lupus erythematosus complicated by Jaccoud's arthropathy. *Mod Rheumatol.* 2001;11(1):47-51. doi: 10.3109/s101650170043.
222. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, 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.
223. Tang Y, Tao H, Gong Y, et al. Changes of serum IL-6 IL-17, and complements in systemic lupus erythematosus patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39:410-5. doi: 10.1089/jir.2018.0169.
224. Tanimura S, Fujieda Y, Kono M, et al. Clinical significance of plasma presepsin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2018;28(5):865-871. doi: 10.1080/14397595.2017.1408755.
225. Tan TC, Fang H, Magder LS, et al. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol.* 2012;39(4):759-69. doi: 10.3899/jrheum.111061.

226. Tan Y, Yu F, Yang H, et al. Autoantibodies against monomeric C-reactive protein in sera from patients with lupus nephritis are associated with disease activity and renal tubulointerstitial lesions. *Hum Immunol* 2008;69:840-844. doi: 10.1016/j.humimm.2008.09.006.
227. Thanadetsuntorn C, Ngamjanyaporn P, Setthaudom C et al. The model of circulating immune complexes and interleukin-6 improves the prediction of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* 2018;8:2620. doi: 10.1038/s41598-018-20947-4.
228. Thanou A, James JA, Arriens C, et al. Scoring systemic lupus erythematosus (SLE) disease activity with simple, rapid outcome measures. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000365. doi: 10.1136/lupus-2019-000365.
229. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus?. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:4003-4010. doi: 10.1002/art.21414.
230. Tomczyk-Socha M, Sikorska-Szaflik H, Frankowski M, et al. Clinical and immunological characteristics of Polish patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(1):57-61. doi: 10.17219/acem/65860.
231. Tomicevic LS, Hocevar A, Sukara G, et al. The frequency and characteristics of ultrasonographic ankle joint involvement in systemic lupus erythematosus: A prospective cross-sectional single-center study. *Medicine*. 2022;101(31):e29196. doi: 10.1097/md.00000000000029196.
232. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. SLEDAI-2K for a 30-day window. *Lupus*. 2010;19(1):49-51. doi: 10.1177/0961203309346505.
233. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, et al. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis* 2019;78:802-806. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214802.
234. Umare V, Nadkarni A, Nadkar M, et al. Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus patients? *J Postgrad Med*. 2017;63(2):92-95. doi: 10.4103/0022-3859.188550.

235. Urowitz MB, Gladman DD. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: the university of toronto lupus clinic experience. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(2):211-21. DOI: 10.1016/j.rdc.2005.01.008.
236. Van Vugt RM, Derksen RHW, Kater I, et al. Deforming arthropathy or lupus and lupus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:540-4.
237. Wang J, Niu R, Jiang L, et al. The diagnostic values of C-reactive protein and procalcitonin in identifying systemic lupus erythematosus infection and disease activity. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(33):e16798. doi: 10.1097/MD.00000000000016798.
238. Wang Z, Wang Y, Zhu R, et al. Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies. *Medicine* 2015;94:e794. doi: 10.1097/MD.0000000000000794.
239. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
240. Wenderfer SE, Orjuela A, Bekheirnia MR, et al. Lupus Nephritis, Autoantibody Production and Kidney Outcomes in Males with Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Rep.* 2022;14(2):220-232. doi: 10.3390/pediatric14020030.
241. Williams RD, Moran JA, Fryer AA, et al. Monomeric C-Reactive Protein in Serum With Markedly Elevated CRP Levels Shares Common Calcium-Dependent Ligand Binding Properties With an in vitro Dissociated Form of C-Reactive Protein. *Front Immunol.* 2020;11:115. doi: 10.3389/fimmu.2020.00115.
242. Winikajtis-Burzyńska A, Brzosko M, Przepiera-Będzak H. Increased Serum Interleukin 10 Levels Are Associated with Increased Disease Activity and Increased Risk of Anti-SS-A/Ro Antibody Positivity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules.* 2023;13(6):974. doi: 10.3390/biom13060974.
243. Wright SA, O'Prey FM, Rea DJ, et al. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006;26(10):2281-2287. doi: 10.1161/01.ATV.0000238351.82900.7f.
244. Yacoub Wasef S.Z. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med.* 2004;1(1):12-7. doi: 10.1016/s1550-8579(04)80006-8.

245. Yang XW, Tan Y, Yu F, et al. Interference of antimodified C-reactive protein autoantibodies from lupus nephritis in the biofunctions of modified C-reactive protein. *Hum Immunol*. 2012;73:156-63. doi: 10.1016/j.humimm.2011.12.007.
246. Yeo AL, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, et al. SMART-SLE: serology monitoring and repeat testing in systemic lupus erythematosus - an analysis of anti-double-stranded DNA monitoring. *Rheumatology (Oxford)*. 2023:kead231. doi: 10.1093/rheumatology/kead231.
247. Yuan F, Wei F, Wang J, et al. Clinical aspects and risk factors of lupus nephritis: a retrospective study of 156 adult patients. *J Int Med Res*. 2019;47(10):5070-81. doi: 10.1177/0300060519871812.
248. Yuliasih Y, Rahmawati LD, Nisa' N, et al. The Association of Complements, TGF- $\beta$ , and IL-6 with Disease Activity, Renal Damage, and Hematological Activity in Patients with Naïve SLE. *Int J Inflam*. 2022;2022:7168935. doi: 10.1155/2022/7168935.
249. Zakaria M, Beshir M, Hassan T, et al. Role of interleukin 4 (IL4) and interleukin 6 (IL6) in the pathogenesis and prognosis of childhood primary immune thrombocytopenia. *Eur J Pediatr*. 2023;182(7):3129-3138. doi: 10.1007/s00431-023-04945-x.
250. Zayat AS, Mahmoud K, Yusof MYM, et al. Defining inflammatory musculoskeletal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2019;58(2):304-312. doi:10.1093/rheumatology/key277.
251. Zen M, Salmaso L, Barbiellini Amidei C, 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.
252. Zhang L, Li HY, Li W, et al. An ELISA Assay for Quantifying Monomeric C-Reactive Protein in Plasma. *Front Immunol*. 2018;9:511. doi: 10.3389/fimmu.2018.00511.
253. Zhang S, Li M, Zhang L, et al. Clinical Features and Outcomes of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in China. *J Immunol Res* 2021:1349042. doi: 10.1155/2021/1349042.

## ДОДАТКИ

### Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Iaremenko KM, Matiyashchuk IG. Lupus nephritis: clinical characteristics, serological associations, pattern of pro- and anti-inflammatory markers. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2023;2(78):69-80. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.08.
2. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Clinical and laboratory characteristics of patients with articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Bol', sustavy, pozvonočnik* 2022;12(3):108-113. doi: 10.22141/pjs.12.3.2022.336.
3. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Спектр клінічних проявів, аутоантитіла та рівень маркерів запалення у чоловіків із системним червоним вовчаком. *Медична наука України* 2022;18(4):21-30. doi:10.32345/2664-4738.4.2022.04.
4. Коляденко ДІ, Яременко ОБ, Нагірна МІ. Нейропсихіатричні прояви у хворих на системний червоний вовчак: поширеність, клінічні та лабораторні асоціації. *Український ревматологічний журнал* 2023;1(91):1-7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17688.

#### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Matiyashchuk IG. Clinical and immunological characteristics of patients with juvenile-, adult- and late-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):612-613. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1237.
2. Iaremenko O, Koliadenko D, Iaremenko K. Presepsin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological associations. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5750.
3. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Stepanova NM, Iaremenko KM. Presepsin as a potential biomarker for renal involvement in patients with systemic lupus

- erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(1):i.495. doi: 10.1093/ndt/gfad063c\_3252.
4. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Prevalence and clinical associations of neuropsychiatric symptoms among patients with systemic lupus erythematosus. The XII International Science Conference «Topical tendencies of science and practice», December 07-10, 2021, Edmonton, Canada. 601 p. doi: 10.46299/ISG.2021.II.XII.
  5. Iaremenko OB, Koliadenko DI. Clinical phenotypes of systemic lupus erythematosus with regard to age at disease onset. *Traditional medicine and pharmacology. Achievements, innovations, and alternatives: collective monograph Gryshchenko V etc. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch 2021. pp. 56-61, ref. 113-127 on pp. 301-303. doi: 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II.*
  6. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Імунологічні субтипи системного червоного вовчачка та їх клінічні асоціації. Матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя», Харків, 4 листопада 2020 р, 174 с.
  7. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіяшук ІГ. Клінічні та імунологічні особливості системного червоного вовчачка залежно від віку хворих на момент дебюту захворювання. Тези міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020», Дніпро, 3-4 грудня 2020 р., Т.2:579-580 с.
  8. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіяшук ІГ, Юр'єва ГО, Петелицька ЛБ. Частота та клінічні асоціації підвищення рівня С-реактивного білка у хворих на системний червоний вовчак. *Укр. ревматол. журн.* 2021;3(85):91.
  9. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Матіяшук ІГ, Юр'єва ГО. Спектр дебютних клініко-лабораторних проявів системного червоного вовчачка у осіб різних вікових категорій. Тези IV Наукового симпозиуму з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченого пам'яті В.В. Поворознюка (21-22 жовтня 2021 року, м. Київ). *Біль, суглоби, хребет* 2021;11(3):77-78.

10. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Яременко КМ. Взаємозв'язок між рівнями маркерів запалення, інтерлейкіну-10, специфічних аутоантитіл та змістом медикаментозної терапії і подальшим перебігом системного червоного вовчака. Тези XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції «Science and development of methods for solving modern problems», 18-21 липня 2023 р., Мельбурн, Австралія. С.123-130. doi: 10.46299/ISG.2023.1.28.
11. Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Яременко КМ. Сироваткові рівні прозапальних, протизапальних цитокінів і маркерів запалення у хворих на системний червоний вовчак залежно від їх демографічних характеристик. Тези XXVI Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific trends and ways of solving modern problems», 04-07 липня 2023 р., Ла-Рошель, Франція. С.147-150. doi: 10.46299/ISG.2023.1.26.

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

1. Iaremenko OB, Koliadenko DI, Stepanova NM, Matiyashchuk IG. Prediction of atherosclerosis development and modification of its risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Hypertension* 2023;41(3):p e139-e140. doi: 10.1097/01.hjh.0000940208.99079.45.
2. Матіяшук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ, Коляденко ДІ. Порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на системний червоний вовчак: асоціація з ураженням нирок, маркерами запалення та аутоантитілами. *Нирки* 2020;9(1):14-19. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196912.
3. Матіяшук ІГ, Амосова КМ, Яременко ОБ, Захарова ВІ, Коляденко ДІ. Асоціація порушення вазорегулювальної функції ендотелію з маркерами запалення та аутоантитілами у хворих на системний червоний вовчак. *Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»*, Івано-Франківськ, 23 квітня 2020 р., 35 с.



**Додаток Б. Визначення активності системного червоного вовчака за шкалою SLEDAI-2К (обвести бал, який відповідає прояву, що має місце на момент огляду або протягом 30 попередніх днів)**

<b>Бал</b>	<b>Прояв</b>	<b>Визначення</b>
8	Епілептичний напад	Той, що нещодавно виник. Виключити метаболічні, інфекційні та медикаментозні причини
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	Виражений персистуючий головний біль (може бути по типу мігрені), що не відповідає на наркотичні анальгетики

8	Порушення мозкового кровообігу	Уперше виникле. Виключити атеросклероз
8	Васкуліт	Виразки, гангрена, болісні вузлики на пальцях, навколонігтьові інфаркти і геморагії або дані біопсії чи ангіограми, що підтверджують васкуліт
4	Артрит	>2 уражених суглобів за наявності болю та ознак запалення (болісність, 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	>5 еритроцитів в полі зору. Виключити сечокам'яну хворобу, інфекційні та інші причини
4	Протеїнурія	Білок в сечі в кількості >0,5 г/добу
4	Піурія	>5 лейкоцитів в полі зору. Виключити інфекційні причини
2	Висип	Нові або персистивні висипання на шкірі запального характеру
2	Алопеція	Вперше виникле чи персистивне підвищене вогнищеве або дифузне випадіння волосся
2	Виразки слизової оболонки	Вперше виниклі чи персистивні виразки слизової оболонки рота або носа
2	Плеврит	Біль в грудній клітці з шумом тертя плеври або випотом чи потовщення плеври
2	Перикардит	Перикардальний 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. Виключити інфекційні причини
1	Тромбоцитопенія	<100×10 <sup>9</sup> /л. Виключити медикаментозні причини
1	Лейкопенія	<3,0×10 <sup>9</sup> /л. Виключити медикаментозні причини
	Загальний бал (сума балів відмічених проявів)	

**Додаток В. Проста анкета для виявлення нейропсихіатричних проявів у хворих на системний червоний вовчак у рутинній клінічній практиці (Mosca M. et al., 2011)**

**I частина**

<p>1. Чи турбує Вас головний біль частіше, ніж 1 раз на місяць?</p> <p>а) Так (0,5 б.) б) Ні (0 б.)</p> <p>2. Якщо так, коли головний біль вперше почав турбувати?</p> <p>а) Перед появою симптомів СЧВ (-1 б.) б) Перед появою симптомів СЧВ, але згодом погіршився (0 б.) в) Після появи симптомів СЧВ (1 б.)</p> <p>3. Чи купується головний біль прийомом глюкокортикоїдів?</p> <p>а) Ніколи (0 б.) б) Іноколи (1 б.) в) Часто (2 б.) г) Завжди (3 б.)</p> <p>4. Чи були у Вас протягом останніх 3 місяців раптова втрата сили чи чутливості в руці чи нозі?</p> <p>а) Ніколи (0 б.) б) Так, 1 епізод (2 б.) в) Так, 2 епізоди (4 б.) г) Так, більше 2 епізодів (6 б.)</p> <p>5. Чи було у Вас протягом останніх 3 місяців раптове порушення мови, яке тривало менше 24 год?</p> <p>а) Ніколи (0 б.) б) Так, 1 епізод (2 б.) в) Так, 2 епізоди (4 б.) г) Так, більше 2 епізодів (6 б.)</p>	<p>7. Чи були у Вас протягом останніх 3 місяців випадки втрати рівноваги чи нестійкості при ходьбі?</p> <p>а) Ніколи (0 б.) б) Так, рідко (1 б.) в) Так, часто (2 б.) г) Так, завжди (3 б.)</p> <p>8. Чи були у Вас протягом останніх 3 місяців зміна або втрата чутливості (оніміння, поколювання, повзання мурашок) в будь-якій ділянці тіла?</p> <p>а) Ніколи (0 б.) б) Рідко (1 б.) в) Часто (2 б.) г) Завжди (3 б.)</p> <p>9. Чи були у Вас за останні 3 місяці нечіткість зору чи двоїння в очах?</p> <p>а) Ніколи (0 б.) б) Рідко (2 б.) в) Часто (4 б.) г) Завжди (6 б.)</p> <p>10. Чи виникали у Вас епілептичні напади?</p> <p>а) Так (2 б.) б) Ні (0 б.) в) Не знаю (0 б.)</p> <p>11. Чи виникали у Вас протягом останніх 3 місяців різкі, мимовільні, неритмічні рухи кінцівок або інших частин тіла?</p> <p>а) Ні (0 б.) б) Рідко (1 б.) в) Часто (2 б.) г) Завжди (3 б.)</p> <p>12. Чи були у Вас за останні 3 місяці випадки виникнення раптового головного болю, що супроводжувався чутливістю до світла,</p>
--	---

<p>6. Чи була у Вас протягом останніх 3 місяців слабкість або важкість у руках або ногах?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Так, рідко (1 б.) c) Так, часто (2 б.) d) Так, завжди (3 б.)</p>	<p>ригідністю потиличних м'язів, сплутаністю свідомості та лихоманкою?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (0,5 б.) c) Більшість часу (1 б.) d) Постійно (1,5 б.)</p>
---	---

## II частина

<p>13. Чи виникали у Вас протягом останніх 3 місяців труднощі з концентруванням уваги на тривалий період часу при виконанні повсякденної діяльності?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (0,5 б.) c) Більшість часу (1 б.) d) Постійно (1,5 б.)</p> <p>14. Чи були у Вас труднощі з планування та виконанням Ваших повсякденних справ або в організації нових видів діяльності?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Більшість часу (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p> <p>15. Чи виникали у Вас за останні 3 місяці труднощі із запам'ятовуванням або пригадуванням особи, маршруту чи назви?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Більшість часу (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p> <p>16. Чи було у Вас протягом останніх 3 місяців порушення сну (безсоння з прокиданням о 2-4 годині ночі)?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (0,5 б.) c) Більшість часу (1 б.) d) Постійно (1,5 б.)</p> <p>17. Чи було у Вас за останні 3 місяці зниження інтересу до звичної Вам діяльності (музика, спорт, хобі, соціальні контакти)?</p>	<p>3 місяців більш тривожним або неврівноваженим, ніж зазвичай?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (0,5 б.) c) Більшість часу (1 б.) d) Постійно (1,5 б.)</p> <p>21. Чи виникав у Вас протягом останніх 3 місяців безпричинний страх?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (0,5 б.) c) Більшість часу (1 б.) d) Постійно (1,5 б.)</p> <p>22. Чи були за останні 3 місяці у Вашому житті епізоди, під час яких родичі стверджували про Вашу дивну поведінку?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Часто (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p> <p>23. Чи було у Вас за останні 3 місяці відчуття роздвоєння особистості?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Часто (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p> <p>24. Чи часто протягом останніх 3 місяців Ви не мотивовано повторювали одні і ті ж дії?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (0,5 б.) c) Більшість часу (1 б.) d) Постійно (1,5 б.)</p>
--	--

<p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (0,5 б.) c) Більшість часу (1 б.) d) Постійно (1,5 б.)</p> <p>18. Чи відчували Ви протягом останніх 3 місяців депресію?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Часто (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p> <p>19. Чи виникали у Вас за останні 3 місяці думки про самогубство?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Часто (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p> <p>20. Чи відчували Ви себе протягом останніх</p>	<p>25. Чи була у Вас протягом останніх 3 місяців імпульсивна непередбачувана поведінка?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Часто (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p> <p>26. Чи були у Вас протягом останніх 3 місяців слухові або зорові галюцинації?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Часто (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p> <p>27. Чи відчували Ви протягом останніх 3 місяців, що Вас хтось переслідує?</p> <p>a) Ніколи (0 б.) b) Інколи (1 б.) c) Часто (2 б.) d) Постійно (3 б.)</p>
---	---

**Примітки.** Позитивним вважається результат:

- A) при загальній сумі балів більше 17;
- B) при сумі балів за I частину більше 9;
- C) при сумі балів за II частину більше 10.