

# Сравнительная оценка чувствительности и специфичности трех вариантов классификационных критериев системной красной волчанки на когорте российских пациентов

Т.М. Решетняк✉, Т.А. Лисицына, Ф.А. Чельдиева, А.А. Шумилова, С.И. Глухова, М.Н. Старовойтова, Н.В. Середавкина, О.В. Десинова, Ж.Г. Верижникова, Е.Л. Насонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Клиническая и серологическая гетерогенность системной красной волчанки (СКВ) представляет проблемы для диагностики. **Цель.** Провести сравнительную оценку чувствительности и специфичности различных классификационных критериев СКВ на когорте пациентов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

**Материалы и методы.** В исследование включены 252 пациента. У 152 (60%) больных диагностирована достоверная СКВ (средний возраст – 36 [29,5–46] лет, длительность заболевания – 9 [3,4–19] лет). У 26 (11%) – первичный антифосфолипидный синдром (средний возраст – 36,5 [31–42] года, длительность заболевания – 4,6 [1–10,4] года), и системная склеродермия диагностирована у 74 (29%) больных (средний возраст – 51,5 [42; 59] года, длительность заболевания – 9 [5–16] лет). Качество классификационной функции критериев оценивалось ROC-анализом.

**Результаты.** У 131 из 152 (86%) пациентов с СКВ диагноз являлся достоверным согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 1997 г. (ACR-1997), у 145 (95%) – критериям The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 г. (SLICC-2012) и у 144 (94,7%) – критериям Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR/ACR 2019). Позитивность по антинуклеарному фактору оказалась наименее статистически значимой из всех признаков в отношении диагноза СКВ. При ROC-анализе пациентов с СКВ и первичным антифосфолипидным синдромом чувствительность составила для ACR-1997 – 86%, для SLICC-2012 – 95%, для EULAR/ACR 2019 – 95%, специфичность – 100, 62 и 62% соответственно.

**Заключение.** Более чувствительными для диагностики СКВ в российской популяции являются классификационные критерии SLICC-2012 и EULAR/ACR 2019, а более специфичными – критерии ACR-1997. Все три варианта классификационных критериев СКВ обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для использования их в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, чувствительность и специфичность критериев заболевания, диагностика, антинуклеарный фактор

**Для цитирования:** Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Чельдиева Ф.А., Шумилова А.А., Глухова С.И., Старовойтова М.Н., Середавкина Н.В., Десинова О.В., Верижникова Ж.Г., Насонов Е.Л. Сравнительная оценка чувствительности и специфичности трех вариантов классификационных критериев системной красной волчанки на когорте российских пациентов. Терапевтический архив. 2023;95(5):410–417.

DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202201

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Решетняк Татьяна Магомедалиевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. Тел.: +7(495)109-29-10; e-mail: t\_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

✉Tatiana M. Reshetnyak. E-mail: t\_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Лисицына Татьяна Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ORCID: 0000-0001-9437-406X

Tatiana A. Lisitsyna. ORCID: 0000-0001-9437-406X

Чельдиева Фариза Алановна – науч. сотр. ORCID: 0000-0001-5217-4932

Fariza A. Cheldieva. ORCID: 0000-0001-5217-4932

Шумилова Анастасия Александровна – врач-ревматолог. ORCID: 0000-0003-1318-1894

Anastasiia A. Shumilova. ORCID: 0000-0003-1318-1894

Глухова Светлана Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Старовойтова Майя Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-1004-9647

Mayya N. Starovoytova. ORCID: 0000-0002-1004-9647

Середавкина Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ORCID: 0000-0001-5781-2964

Nataliya V. Seredavkina. ORCID: 0000-0001-5781-2964

Десинова Оксана Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. ORCID: 0000-0002-0283-9681

Oxana V. Desinova. ORCID: 0000-0002-0283-9681

Верижникова Жанна Григорьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-4829-5210

Zhanna G. Verizhnikova. ORCID: 0000-0002-4829-5210

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

## Comparative assessment of sensitivity and specificity of three variants of classification criteria for systemic lupus erythematosus in a cohort of Russian patients

Tatiana M. Reshetnyak<sup>✉</sup>, Tatiana A. Lisitsyna, Fariza A. Cheldieva, Anastasiia A. Shumilova, Svetlana I. Glukhova, Mayya N. Starovoytova, Nataliya V. Seredavkina, Oxana V. Desinova, Zhanna G. Verizhnikova, Evgeny L. Nasonov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** The clinical and serologic heterogeneity of systemic lupus erythematosus (SLE) presents challenges for diagnosis, particularly in the earliest stages of the disease when there are insufficient signs to make a reliable diagnosis.

**Aim.** To make a comparative assessment of sensitivity and specificity of various classification criteria of SLE on a cohort of patients of Nasonova Research Institute of Rheumatology.

**Materials and methods.** A total of 252 patients were included in the study; 152 (60%) of 252 patients had reliable SLE (mean age 36 [29.5–46] years, duration of disease 9 [3.4–19] years). Of 252 patients, 26 (11%) had PAPS (mean age 36.5 [31–42] years, duration of disease 4.6 [1–10.4] years). Systemic sclerosis was diagnosed in 74/252 (29%) patients, (mean age 51.5 [42–59] years, duration of disease 9 [5–16] years). The quality of the classification function of the criteria was assessed by ROC analysis.

**Results.** SLE was diagnosed in 131 (86%) of 152 patients using the American College of Rheumatology – ACR-1997 criteria, in 145 (95%) using the The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 criteria, and in 144 (94.7%) using the European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR 2019 criteria. ANF positivity was the least statistically significant of all signs in relation to the diagnosis of SLE. The area under the curve (AUC) for ANF $\geq$ 1/160 titers was AUC 0.654 for the ACR-97 criteria, AUC 0.616 for the SLICC-12 SLE criteria, and AUC 0.609 for the 2019 EULAR/ACR criteria. ROC analysis of the relationship between the number of criteria/points and a reliable diagnosis of SLE revealed a high diagnostic accuracy – the AUC for all SLE criteria was greater than 0.940. In the ROC analysis of patients with SLE and PAPS, indicating the number of diagnostic criteria, sensitivity was 86% for ACR-1997, 95% for SLICC-2012, 95% for EULAR/ACR 2019, and specificity was 100, 62 and 62%, respectively.

**Conclusion.** The classification criteria SLICC-2012 and EULAR/ACR 2019 are more sensitive for the diagnosis of SLE in the Russian population, and the criteria ACR-1997 are more specific. All three variants of the SLE classification criteria have sufficient sensitivity and specificity for their use in real clinical practice.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, sensitivity and specificity of disease criteria, diagnostics, antinuclear factor

**For citation:** Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, Cheldieva FA, Shumilova AA, Glukhova SI, Starovoytova MN, Seredavkina NV, Desinova OV, Verizhnikova ZhG, Nasonov EL. Comparative assessment of sensitivity and specificity of three variants of classification criteria for systemic lupus erythematosus in a cohort of Russian patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):410–417. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202201

Системная красная волчанка (СКВ) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся разнообразием клинических проявлений и широким спектром аутоантител [1]. За последние 40 лет разработано пять различных классификационных критериев, ни один из которых не могут считаться диагностическими, так как их чувствительность и специфичность не достигают 100%. Наиболее широко используемые классификационные критерии СКВ разработаны Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology – ACR). Первая версия критериев опубликована в 1971 г. [2], пересмотрена и дополнена в 1982 и 1997 г. [3, 4]. Предварительные классификационные критерии 1971 г., включающие 14 пунктов, эффективны для исключения здоровых пациентов из исследуемой популяции. Последующая валидированная редакция классификационных критериев 1982 г. существенно изменена, детализировано понятие артрита, а в качестве иммунологических маркеров СКВ к часто труднодоступному LE-клеточному тесту добавлены более современные антиядерные (антиядерные) антитела (АНА), антитела к двуспиральной ДНК (anti-ds-ДНК) и к ядерному Smith (Sm) антигену. Эти изменения привели к увеличению специфичности критериев до 99% [5], но чувствительность их снизилась до 72% [6]. Ревизия критериев 1997 г. стала несущественной, антитела к фосфолипидам (аФЛ) добавлены в иммунологические показатели. Этот вариант не валидирован, но долгие годы с успехом использовался в клинической практике и клинических исследованиях. Следующая версия классификационных критериев появилась только в 2012 г. и разработана международной группой The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) [7]. Последние критерии появились как результат

совместной работы Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) и ACR в 2019 г. [8]. В табл. 1 приведена сравнительная таблица классификационных критериев СКВ 1971, 1982, 1997, 2012 и 2019 г. [2–4, 7–11].

**Цель исследования** – сравнительная оценка чувствительности и специфичности классификационных критериев СКВ на российской когорте пациентов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

### Материалы и методы

В исследование ретроспективно включены 252 больных, наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с 11.2019 по 11.2020; у 152/252 (60%) больных диагностирована достоверная СКВ согласно критериям ACR 1997 г. [4] (средний возраст – 36 [29,5–46] лет, длительность заболевания – 9 [3,4–19] лет), 85 из них имели антифосфолипидный синдром (АФС). У 26 (11%) из 252 больных в соответствии с классификационными критериями 2006 г. [9] диагностирован первичный АФС (ПАФС), (средний возраст – 36,5 [31–42] года, длительность заболевания – 4,6 [1–10,4] года). Системная склеродермия (ССД) диагностирована согласно классификационным критериям для данного заболевания 2013 г. [10] у 74 (29%) больных (средний возраст – 51,5 [42–59] года, длительность заболевания – 9 [5–16] лет). Подтверждение ревматологического диагноза при включении пациентов в исследование проводилось независимо двумя ревматологами ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее рентгенографию легких, электрокардиограм-

**Таблица 1. Классификационные критерии СКВ [1]**  
**Table 1. Classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) [1]**

Признаки	1971 г., ACR	1982 г., ACR	1997 г., ACR	2012 г., SLICC	2019 г., EULAR+ACR
Поражения кожно-слизистой системы	6 пунктов: • Эритема лица («бабочка») • ДКВ • Феномен Рейно • Алопеция • Фотосенсибилизация • Язвы слизистых рта и/или носа	4 пункта: • Эритема на скулах • ДКВ • Фотосенсибилизация • Язвы полости рта	4 пункта: • Эритема на скулах • ДКВ • Фотосенсибилизация • Язвы полости рта	4 пункта: • ОКВ • ПККВ • ХККВ • Язвы полости рта	5 пунктов: • Нерубцовая алопеция • Язвы в полости рта • Подострая кожная волчанка • Дискоидная волчанка • Острая кожная волчанка
Костно-мышечная система	1 пункт Артрит 1 периферического сустава без деформации, характеризующийся болью, болезненностью или припухлостью	1 пункт Неэрозивный артрит ≥2 периферических суставов, болезненные или припухшие	1 пункт Неэрозивный артрит ≥2 периферических суставов, болезненные или припухшие	2 пункта: • Синовит с участием 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом • Болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин	1 пункт Синовит 2 и более суставов, характеризующийся припухлостью или выпотом, или болезненность в 2 или более суставах при утренней скованности более 30 мин
Полисерозит	1 пункт Серозит (любое из следующих заболеваний): плеврит, шум трения плевры в анамнезе, признаки утолщения плевры или экссудата, перикардит, ЭКГ	1 пункт Плеврит или перикардит	1 пункт Плеврит или экссудат, перикардит, изменения на ЭКГ	1 пункт Серозит (любое из следующих заболеваний): плеврит, типичный плеврит >1 сут, или в анамнезе, шум трения, признаки плеврального выпота, перикардит, типичная боль в перикарде >1 сут, ЭКГ-признаки экссудативного перикардита	2 пункта • Плевральный или перикардиальный выпот • Острый перикардит – перикардиальная боль в груди (обычно острая, усиливающаяся при вдохе, уменьшающаяся при наклоне вперед), адгезивный перикардит с изменениями на ЭКГ депрессией с подъемом сегмента ST или PR, новый выпот или ухудшение перикардиального выпота при визуализации (например, УЗИ, рентген, КТ, МРТ)
Поражение почек	2 пункта • Протеинурия 3,5 г/сут • Изменения осадка	1 пункт Любой из следующих: протеинурия >0,5 г/сут, изменение осадка	1 пункт Любой из следующих: протеинурия >0,5 г/сут, изменение осадка	1 пункт Нарушение функции почек (любое из следующих): соотношение белка мочи/креатинина или концентрация белка мочи 0,5 г белка/24 ч, эритроцитарные цилиндры	3 пункта • Протеинурия >0,5 г/сут • Волчаночный нефрит II или V класса • Волчаночный нефрит III или IV класса

**Таблица 1. Классификационные критерии СКВ [1] (Продолжение)**

**Table 1. Classification criteria for systemic lupus erythematosus [1] (Continuation)**

Признаки	1971 г., ACR	1982 г., ACR	1997 г., ACR	2012 г., SLICC	2019 г., EULAR+ACR
Гематологические нарушения	1 пункт Любой из следующих: • Лейкопения (лейкоциты <4000/мм <sup>3</sup> ), тромбоцитопения (<100 тыс./мм <sup>3</sup> ) в двух определениях	1 пункт Любой из следующих: • Гемолитическая анемия (гемоглобин <100 г/л) или лейкопения (<4000/мм <sup>3</sup> ), тромбоцитопения (<100 тыс./мм <sup>3</sup> ) в двух определениях	1 пункт Любой из следующих: • Гемолитическая анемия (гемоглобин <100 г/л) или лейкопения (<4000/мм <sup>3</sup> ), тромбоцитопения (<100 тыс./мм <sup>3</sup> ) в двух определениях	3 пункта • Гемолитическая анемия (гемоглобин <100 г/л) или лейкопения (<4000/мм <sup>3</sup> ), тромбоцитопения (<100 тыс./мм <sup>3</sup> ) в двух определениях	3 пункта • Лейкопения – снижение лейкоцитов менее <4×10 <sup>9</sup> /л • Тромбоцитопения – снижение тромбоцитов менее 100×10 <sup>9</sup> /л • Аутоиммунная гемолитическая анемия – признаки гемолиза: ретикулоцитоз, снижение гаптоглобина, повышение уровней непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы, положительная проба Кумбса
Иммунологические нарушения	2 пункта • LE-клетки • Хроническая ЛПРВ	2 пункта 1) LE-клетки или Анти-ds-ДНК, или Sm-антиген, или аФЛ 2) Положительные ANA (методом иммунофлуоресценции или эквивалентным анализом)	2 пункта • Анти-ds-ДНК, Sm-антиген, или аФЛ • Положительная ANA (методом иммунофлуоресценции или эквивалентного анализа)	6 пунктов • ANA+ • Анти-ds-ДНК (кроме ELISA) в 2 случаях • Sm-антиген • аФЛ (включая ВА, ЛПРВ, аКЛ, анти-β <sub>2</sub> ГКП 1) • Низкий комплемент (С3, С4 или СН50) • Прямой тест Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	4 пункта • Антифосфолипидные антитела: аКЛ IgA, IgG или IgM со средним или высоким титром (>40 А фосфолипиды, единицы GPL или MPL или >99-й процентиль) или положительные анти-β <sub>2</sub> ГПН антитела (IgA, IgG или IgM) или положительный волчаночный антикоагулянт • Снижение С3 или С4 компонента комплемента • Снижение С3 и С4 • Антитела к ds-ДНК или к Sm-антигену
Конституциональные	-	-	-	1 пункт Лихорадка – повышение температуры тела более 38,3°С	1 пункт Лихорадка – повышение температуры тела более 38,3°С
Нейропсихиатрические проявления	2 пункта • Судороги • Психоз (в отсутствие приема ЛС или метаблических нарушений)	2 пункта • Судороги • Психоз (в отсутствие приема ЛС или метаблических нарушений)	2 пункта • Судороги • Психоз (в отсутствие приема ЛС или метаблических нарушений)	6 пунктов • Судороги • Психоз • Моно/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит) • Миелит • Патология черпно-мозговых нервов/периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет) • Острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных)	3 пункта • Делирий – изменение сознания или уровня возбуждения, понижение способности к концентрации, развитие симптомов в течение часов до <2 дней, колебания симптомов в течение дня, или острые/подострые изменения в сознании (например, дефицит памяти или дезориентация), или изменение поведения, настроения или аффекта (например, беспокойство, изменение цикла сна/бодрствования) • Психоз – бред и/или галлюцинации • Судороги – генерализованные судорожные припадки или фокальная эпилепсия

**Таблица 1. Классификационные критерии СКВ [1] (Окончание)**  
 Table 1. Classification criteria for systemic lupus erythematosus [1] (End)

Признаки	1971 г., ACR	1982 г., ACR	1997 г., ACR	2012 г., SLICC	2019 г., EULAR+ACR
Диагноз достоверен	При наличии 4 и более признаков	При наличии 4 и более признаков	При наличии 4 и более признаков	Наличие 4 и более признаков (один из которых должен быть клиническим, а другой – иммунологическим), например, волчаночный нефрит может быть одним при наличии хотя бы одного из иммунологических нарушений	Критерий включения: АНФ при титре $\geq 1:80$ на HEp-2 или другому эквивалентному положительному тесту (когда-либо). Аддитивные критерии: • критерий не засчитывается при наличии более вероятного объяснения, чем СКВ • появление критерия по крайней мере 1 раз за период заболевания является достаточным • для диагноза СКВ требуется как минимум один клинический критерий и не менее 10 баллов • критерии не должны возникать одновременно • в пределах каждого проявления только самый высокий взвешенный критерий засчитывается в общий балл. Общий балл по клинику 0–39 Общий балл по иммунологии 0–12 Минимальный балл – 0 Максимальный балл – 51

*Примечание.* ДКВ – дискондная красная волчанка, ОККВ – острая красная волчанка, ПККВ – подострая красная волчанка, УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЛС – лекарственные средства, ЛПРВ – ложнопозитивная реакция Вассермана, ХККВ – хроническая кожная красная волчанка, анти- $\beta_2$ -ГКП 1 – антитела к  $\beta_2$  гликопротеину 1, ЭКГ – электрокардиография.

му, эхокардиографическое исследование, общеклинические методы исследования крови и мочи.

Иммунологические анализы включали определение антител к двуспиральной ДНК (анти-ds-ДНК), антител к Sm-антигену (Smith-антигену) (aSm), антител к кардиолипину (aКЛ) иммуноглобулинов G и M (IgG/IgM), антител к  $\beta_2$  гликопротеину 1 иммуноглобулинов G и M (IgG/IgM анти- $\beta_2$  ГП1). Анализы проводились методом иммуноферментного анализа. Анти-ds-ДНК и aSm измерялись в МЕ/мл.

Исследование волчаночного антикоагулянта проводилось у пациентов, не получавших антикоагулянты.

Определение антинуклеарного фактора (АНФ) проводилось с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата клеток линии HEp-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека).

Уровни комплемента C3 и C4 определяли методом иммунонефелометрии в граммах на литр (г/л). За сниженный уровень C3 компонента комплемента принимались значения менее 0,900 г/л, C4 – значения менее 0,100 г/л.

### Статистический анализ

Частота клинических проявлений оценивалась с помощью отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для анализа влияния независимых факторов на исследуемую переменную использовался метод построения диаграммы форест-плот. Качество классификационной функции оценивалось ROC-анализом (Receiver Operating Characteristics curve – ROC – кривая рабочих характеристик приемника) чувствительности и специфичности.

### Результаты

Частота классификационных критериальных признаков ACR 1997 г. (ACR-1997), SLICC 2012 г. (SLICC-2012) и EULAR/ACR 2019 оценивалась как в группе пациентов с СКВ, так и в группе пациентов без СКВ (рис. 1–3). Поскольку пациенты без СКВ – с ССД и ПАФС имеют сходные с ней перекрывающиеся клинические симптомы, определялись признаки, которые значительно чаще представлены в группе СКВ. Все клинические проявления с достоверно более высокой частотой выявлялись у пациентов с СКВ.

По критериям 1997 г. достоверная СКВ диагностировалась у 131 (86%) из 152 больных, 34 (22%) пациента имели 4 критерия для достоверного диагноза, 97 (64%) – более 4 критериев и у 21 (14%) оказалось менее 4 критериальных признаков. Все клинические проявления и гематологические проявления согласно классификационным критериям 1997 г. выявлялись чаще в группе СКВ (см. рис. 1). Из иммунологических нарушений аФЛ преобладали в группе ПАФС. Частота АНФ-позитивности независимо от титра (1/160 или 1/320) во всех группах сопоставима.

Как видно из рис. 1, нижний предел 95% ДИ меньше 1 характерен только для АНФ-позитивности, что показывало отсутствие его статистической значимости.

Согласно критериям СКВ SLICC-2012 удовлетворяли достоверному диагнозу 145 (95%) из 152 пациентов.

Только позитивность по АНФ из всех критериев SLICC-2012 г. статистически не значима (см. рис. 2).

Сто сорок четыре (94,7%) из 152 пациентов с СКВ имели 10 и более баллов, необходимых для достоверного диагноза по критериям EULAR/ACR 2019 г. Общий балл по критериям 2019 г. варьировал от 10 до 52 (среднее значение: 37,4; все  $\geq 10$ ). Четверо пациентов в группе ССД набирали 10 баллов для достоверной СКВ и 7 пациентов в группе – ПАФС.

В классификационных критериях СКВ EULAR/ACR 2019 г. обязательным начальным классификационным

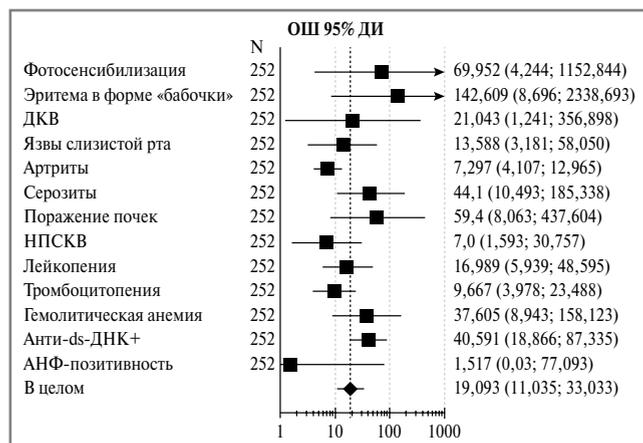


Рис. 1. ОШ и ДИ частоты классификационных критериев СКВ 1997 г. в группах пациентов с СКВ (n=152) и без СКВ (n=100).

Примечание. Здесь и далее на рис. 2: НПСКВ – нейropsychические проявления СКВ.

Fig. 1. Odds ratio (OR) and confidence interval (CI) of the frequency of the 1997 SLE classification criteria in groups of patients with SLE (n=152) and without SLE (n=100).

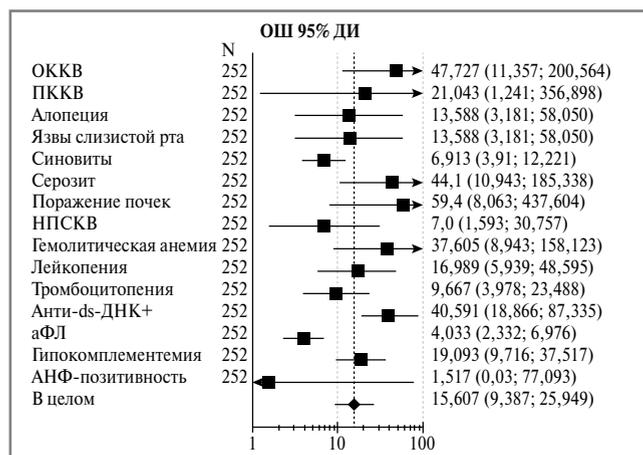


Рис. 2. ОШ и ДИ частоты классификационных критериев СКВ SLICC-2012 г. в группах пациентов с СКВ (n=152) и без СКВ (n=100).

Fig. 2. OR and CI of the frequency of the SLICC 2012 SLE classification criteria in groups of patients with SLE (n=152) and without SLE (n=100).

критерием, позволяющим проводить дальнейшую диагностику заболевания, является АНФ в титре 1/80 и выше (см. рис. 3). Согласно референсным значениям лаборатории ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» минимальным позитивным титром АНФ считался 1/160. АНФ-позитивность в титре 1/160 выявлялась у 8 (5%) из 152 пациентов с СКВ, у 29 (19%) – в титре 1/320, у 38 (25%) – 1/640, у 57 (37,5%) – 1/1280, а у остальных 20 (13%) – в более высоких титрах. В группе пациентов с ССД у 9 (22%) из 74 больных АНФ отмечен в титре 1/160, такое же число больных (n=9) имели АНФ 1/320, у 15 (20,3%) – 1/1280, а оставшиеся 30 (44,6%) оказались АНФ-негативными. АНФ-позитивность выявлялась у всех пациентов с ПАФС. Титры АНФ 1/640 регистрировались у 6 (23%) из 26 пациентов с ПАФС, 1/1280 – у 13 (50%) и 1/2560 – у 7 (27%).

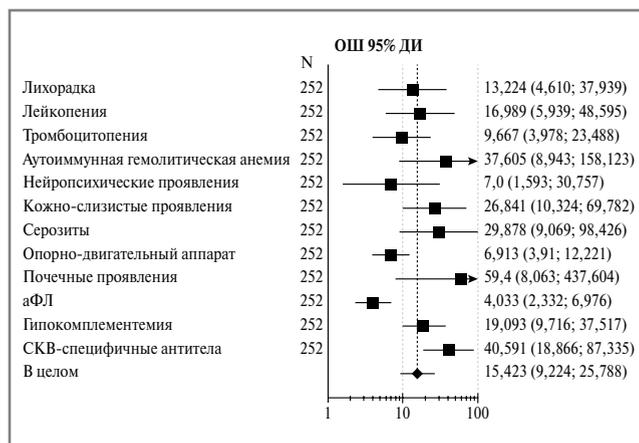


Рис. 3. ОШ и ДИ частоты классификационных критериев СКВ EULAR/ACR 2019 г. в группах пациентов с СКВ (n=152) и без СКВ (n=100).

Примечание. СКВ-специфичные антитела – анти-ds-ДНК.

Fig. 3. OR and CI of the frequency of the EULAR/ACR 2019 classification criteria for SLE (n=152) and non-SLE patient groups (n=100).

Таблица 2. Чувствительность и специфичность трех классификационных критериев СКВ при титрах АНФ  $\geq 1/160$  у больных СКВ

Table 2. Sensitivity and specificity of the three SLE classification criteria for ANF titres  $\geq 1/160$  in SLE patients

Классификационные критерии СКВ	AUC (95% ДИ)	Число критериев	Чувствительность	Специфичность
ACR-1997	0,654 (0,550–0,758)	$\geq 4$	89,7	36
SLICC-2012	0,616 (0,505–0,728)	$\geq 4$	93,1	43
EULAR/ACR 2019	0,609 (0,492–0,727)	10*	97,4	48

Примечание. Минимальное значение АНФ  $\geq 1/160$ , число критериев – в регрессионный анализ включались пациенты с 4 и более критериями; \*число баллов  $\geq 10$ .

ROC-анализ чувствительности и специфичности трех классификационных критериев в зависимости от минимальных значений АНФ ( $\geq 160$ ) и числа критериальных признаков у включенных в исследование больных СКВ (n=152) и без СКВ (n=100) представлен в табл. 2.

На следующем этапе ROC-анализа исключены пациенты с ССД.

При ROC-анализе пациентов с СКВ и ПАФС в зависимости от титра АНФ  $\geq 1/160$  с указанием числа критериев диагноза чувствительность составила для ACR-1997 – 86%, для SLICC-2012 – 95%, для EULAR/ACR 2019 – 95%, специфичность – 100, 62 и 62% соответственно (рис. 4, а–с).

### Обсуждение

Более 20 лет исследователи пытаются усовершенствовать критерии диагноза СКВ, дополняя клиническую со-

ставляющую и предлагая новые иммунологические биомаркеры для увеличения чувствительности, не влияя на специфичность критериев.

Валидация критериев SLICC-2012 в 2012 г. на выборке из 690 пациентов показала, что эти критерии имеют большую чувствительность (соответственно 97% против 83%;  $p < 0,0001$ ) и меньшую специфичность (соответственно 84% против 96%;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с предыдущими критериями ACR-1997 [7]. В работе 2022 г. В. Тап и соавт. [12] также отмечена большая чувствительность критериев SLICC-2012 (98,5%) и EULAR/ACR 2019 (94,9%) и их меньшая специфичность (90,2 и 87,8% соответственно) по сравнению с ACR-1997 (чувствительность – 90,6%, специфичность – 95,9%). В нашем исследовании чувствительность оказалась более высокой для критериев EULAR/ACR 2019 (97,4%) и SLICC-2012 (93,1%) в отличие от ACR-1997 (89,7%), а специфичность всех вариантов критериев являлась низкой: 36, 43 и 48% соответственно. Низкая специфичность согласуется с исследованиями других авторов [13–17].

Валидация трех классификационных критериев у японских пациентов выявила наивысшую чувствительность критериев SLICC-2012 [17]. Чувствительность критериев 1997, 2012 и 2019 г. составила 97, 99 и 92% соответственно. Все пациенты, которые классифицированы как не страдающие СКВ в соответствии с критериями 2019 г., имели титр АНА < 1:80.

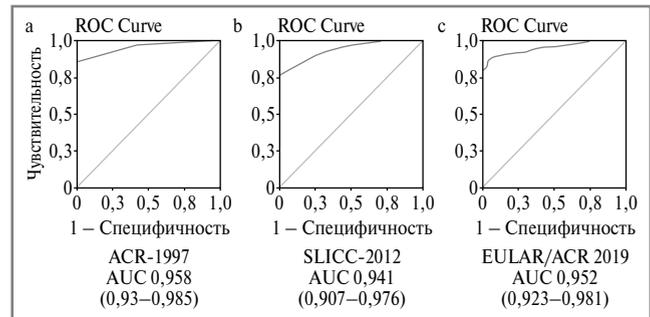
Чувствительность всех трех критериев СКВ оценена на группе пациентов с СКВ, СКВ с синдромом Шегрена и с болезнью Шегрена [18]. Критерии EULAR/ACR 2019 отметили наилучшее соотношение специфичности и чувствительности по сравнению с другими критериями.

В клинической практике иногда бывает трудно дифференцировать СКВ и ПАФС. Кроме того, СКВ и ПАФС могут иметь общие симптомы или трансформироваться из одного в другое заболевание. Это послужило основанием для оценки чувствительности и специфичности трех вариантов критериев на выборке пациентов с СКВ и ПАФС. При исключении пациентов с ССД из ROC-анализа у пациентов с СКВ и ПАФС при позитивности АНФ  $\geq 1/160$  чувствительность составила для критериев ACR-1997 86%, для SLICC-2012 – 95%, для EULAR/ACR-2019 – 95%, и увеличилась специфичность – 100, 62 и 62% соответственно.

### Заключение

Наибольшая чувствительность трех классификационных критериев СКВ по уровню АНФ  $\geq 1/160$  отмечалась для критериев EULAR/ACR 2019 и SLICC-2012, специфичность являлась низкой для всех трех критериев. При анализе пациентов с СКВ и ПАФС чувствительность наиболее высокой (95%) оказалась для EULAR/ACR 2019 и SLICC-2012, специфичность составила 100% для ACR-1997.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



**Рис. 4.** ROC-анализ зависимости между количеством признаков/баллов и достоверным диагнозом СКВ в трех классификационных критериях: а – 1997 г.; б – 2012 г.; с – 2019 г.

*Примечание.* В ROC-анализ включены 152 пациента с СКВ и 26 пациентов с ПАФС (в качестве группы сравнения). Минимальное значение АНФ  $\geq 1/160$ , число критериев – в регрессионный анализ включались пациенты с 4 и более критериями для ACR-1997; в EULAR/ACR 2019 число баллов  $\geq 10$ .

**Fig. 4.** ROC-analysis of the relationship between the number of features/score and a significant diagnosis of SLE in the three classification criteria: a – 1997; b – 2012; c – 2019.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Исследование подготовлено в рамках фундаментальной научной темы №1021051402790.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. This study was prepared as a part of the fundamental scientific theme №1021051402790.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

**Список сокращений**

аКЛ – антитела к кардиолипину  
 АНА – антиядерные (антиядерные) антитела  
 Анти-ds-ДНК – антитела к дуплексной ДНК  
 АНФ – антинуклеарный фактор  
 аФЛ – антитела к фосфолипидам  
 АФС – антифосфолипидный синдром  
 ДИ – доверительный интервал  
 ОШ – отношение шансов  
 ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром  
 СКВ – системная красная волчанка  
 ССД – системная склеродермия  
 АCR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов

ACR-1997 – критерии Американской коллегии ревматологов 1997 г.  
 AUC (areas under curve) – площадь под кривой  
 EULAR (European League Against Rheumatism) – Европейская лига по борьбе с ревматизмом  
 Ig – иммуноглобулин  
 IgG/IgM анти-β2 ГП1 – антитела к β2 гликопротеину 1 иммуноглобулинов G и M  
 ROC (Receiver Operating Characteristics curve) – кривая рабочих характеристик приемника  
 SLICC – The Systemic Lupus International Collaborating Clinics  
 SLICC-2012 – критерии The Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 г.  
 Sm – антитела к ядерному антигену

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:10-3. DOI:10.1016/j.jaut.2014.01.004
2. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis.* 1971;21:643-8.
3. 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
4. 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
5. Passas CM, Wong RL, Peterson M, et al. A comparison of the specificity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1985;28:620-3. DOI:10.1002/art.1780280604
6. Gilboe IM, Husby G. Application of the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus on a cohort of 346 Norwegian patients with connective tissue disease. *Scand J Rheumatol.* 1999;28:81-7. DOI:10.1080/030097499442531
7. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. DOI:10.1002/art.34473
8. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3S):S14-7. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.09.009
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
10. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204424
11. Magallares B, Lobo-Prat D, Castellví I, et al. *J Clin Med.* 2021;10(11):2377. DOI:10.3390/jcm10112377
12. Tan BCH, Tang I, Bonin J, et al. The performance of different classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-world rheumatology department. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(11):4509-13. DOI:10.1093/rheumatology/keac120
13. Bakula M, Cikes N, Anic B. Validation of the new classification criteria for systemic lupus erythematosus on a patient cohort from a national referral center: a retrospective study. *Croat Med J.* 2019;60(4):333-44. DOI:10.3325/CroatMedJ\_60\_0325
14. Inês L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(8):1180-5. DOI:10.1002/acr.22539
15. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, et al. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(2):241-7. DOI:10.1093/rheumatology/keu278
16. Lythgoe H, Morgan T, Heaf E, et al. Evaluation of the ACR and SLICC classification criteria in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Lupus.* 2017;26(12):1285-90. DOI:10.1177/0961203317700484
17. Suda M, Kishimoto M, Ohde S, et al. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria of systemic lupus erythematosus in 100 Japanese patients: a real-world setting analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(6):1823-7. DOI:10.1007/s10067-019-04848-z
18. Assan F, Seror R, Mariette X, et al. New 2019 SLE EULAR/ACR classification criteria are valuable for distinguishing patients with SLE from patients with pSS. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):e122. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-2162

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023



OMNIDOCTOR.RU