



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

**ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ
ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИСТЕМЕН
ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС**

Д-р Далия Цветанова Пенчева

Дисертация

За присъждане на образователна и научна степен “доктор”

Докторска програма –“Ревматология”

Професионално направление – 7.1 Медицина

Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт

Научен ръководител:

проф. д-р Симеон Валентинов Монов, д.м.

София, 2024г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения

I. Въведение

II. Литературен обзор

III. Цел и задачи на дисертационния труд

IV. Материали и методи

V. Резултати

VI. Обсъждане на резултатите

VII. Изводи

VIII. Приноси

IX. Научни публикации във връзка с дисертационния труд

X. Библиография

Използвани съкращения

ACR American college of Rheumatology

ANA Антинуклеарни антитела

AZA Азатиоприн

BICLA British Isles Lupus Assessment Group–based Composite Lupus Assessment

BILAG British Isles Lupus Assessment Group

BP Bodily pain/Физическа болка

CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index

CYP Cyclophosphamide

DORIS Definitions Of Remission In SLE

dsDNA Double-stranded Deoxyribonucleic acid antigen

ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay

EULAR European Alliance of Associations for Rheumatology

GH General health/Общо здраве

HCQ Hydroxychloroquine

HRQoL Health-related quality of life

IFN-1 Type 1 Interferon

IVIG Интравенозни имуноглобулини

LDA Low disease activity

LLDAS Lupus Low Disease Activity State

MCS Mental Component Summary/ Ментален обобщен скор

MH Mental health/Ментално здраве

MMF Мофетил микофенолат

MTX Метотрексат

LN лупусен нефрит

NPSLE Невропсихиатричен СЛЕ

PCS Physical Component Summary /Физически обобщен скор

PGA Physician Global Assessment
PF Physical functioning/Физическо функциониране
PROs Patients reported outcomes
QoL Quality of life QoL
SELENA-SLEDAI Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
RE Role emotional/Ограничения в дейностите, дължащи се на емоционални проблеми
RP Role physical/Ограничения в дейностите, дължащи се на физически проблеми
SDM Shared decision making
SF-36v2 Short Form Health Survey Version 2
SLE Systemic lupus erythematosus
SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLE-DAS SLE Disease Activity Score
SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SLICC-SDI Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index
SF Social functioning/Социално функционирае
SRI SLE Responder Index
T2T Treat-to-target
VAS Визуална аналогова скала
VT Vitality/Жизненост
СЛЕ системен лупус еритематозус

I. Въведение

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е хронично, автоимунно, мултисистемно заболяване на съединителната тъкан с неизвестна етиология, което води до значително влошаване на качеството на живот (QoL). Характеризира се с продукция на автоантитела срещу собствени антигени и отлагане на имунни комплекси, които се асоциират с възпалителни и деструктивни процеси в различни органи и системи и разнообразие от клинични симптоми. Хетерогенността и сложността на СЛЕ включват различни клинични характеристики като умора, артрит, бъбречни, неврологични и кожни прояви, комбинирани с лабораторни аномалии и серологични промени. Лекарствата, използвани при лечението на СЛЕ, особено глюкокортикостероидите, са известни със своите сериозни нежелани ефекти. Следователно, СЛЕ може да доведе до значително влошаване на свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) и качеството на живот (QoL), както във връзка със самото заболяване и неговите усложнения, така и поради провежданото лечение. Преживяемостта и прогнозата при пациентите със СЛЕ са се подобрили значително през последните няколко десетилетия. Някога смятан за остро и животозастрашаващо заболяване, днес СЛЕ се счита за хронично заболяване. Оптималните терапевтични цели са поддържане на състоянието в ремисия или в ниска болестна активност, както е заложено в т. нар. “treat-to-target” или “лекувай до постигане на целта” подход на проследяване на пациентите със СЛЕ.

Сложната имунопатогенеза и хетерогенността на клиничните прояви представляват предизвикателства при оценката и проследяването на пациентите със СЛЕ. Оценката на качеството на живот е разгледана в текущите препоръки на Европейският алианс на асоциациите по

ревматология (European Alliance of Associations for Rheumatology EULAR). EULAR подкрепя оценката на HRQoL при всяко посещение. По сходен начин Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) препоръчва пет основни области, които да бъдат оценени в клиничните проучвания при СЛЕ, както в рандомизираните контролирани проучвания, а именно: болестна активност, системност, HRQoL, нежелани събития, икономически ефект. Стратегията “treat-to-target” или “лекувай до постигане на целта” също е насочена към оптимизиране на HRQoL. Всички тези препоръки отразяват факта, че HRQoL като цяло може да корелира слабо с активността на заболяването и настъпилата увредата.

HRQoL може да бъде оценено както с генерични, така и със специфични за заболяването въпросници. Няколко генерични въпросника се използват при СЛЕ, като Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) е сред най-често използваните инструменти. Създадени са и лупус-специфични въпросници - Lupus QoL или LupusQoL, SLE-Specific QoL Questionnaire или SLEQOL, LupusPRO и L-QoL.

Целта на настоящето проучване под формата на дисертационен труд е да проучи връзката между качеството на живот и болестната активност, настъпилите поражения, клиничните манифестации и провежданата терапия при пациенти със СЛЕ в българската популация, да валидира лупус-специфични въпросници за употреба в България, да проучи нагласите на пациентите към “treat-to-target” стратегията, като по този начин обогати наличните към момента данни за проследяване на пациентите с лупус.

II. Литературен обзор

1. Непосрещнати нужди при оценка на свързаното със здравето качество на живот (HRQoL)

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е хронично, аутоимунно, мултисистемно заболяване на съединителната тъкан с неизвестна етиология, което води до значително влошаване на качеството на живот (QoL). Характеризира се с продукция на аутоантитела срещу собствени антигени и отлагане на имунни комплекси, които се асоциират с възпалителни и деструктивни процеси в различни органи и системи и разнообразие от клинични симптоми. СЛЕ засяга по-често женския пол, с пик на заболеваемост между 20- и 40-годишна възраст (Kaul et al, 2016; Рашков, 2017). Разпространението на СЛЕ в глобален мащаб се оценява на 3,41 милиона души (Tian et al, 2023). Хетерогенността и сложността на СЛЕ включват различни клинични характеристики като умора, артрит, бъбречни, неврологични и кожни прояви, комбинирани с лабораторни аномалии и серологични промени (Рашков, 2019; Монов 2013). Пациентите със СЛЕ често развиват лупусен нефрит (LN), който може да прогресира до краен стадий на бъбречно заболяване (Монова, 2015). При пациенти със СЛЕ и съпътстващ антифосфолипиден синдром се наблюдават повтаряща се загуба на бременност, както и артериална и венозна тромбози. Пациентите с лупус са изложени на по-висок риск от сърдечно-съдови заболявания, което допринася за натрупване на увреждания и коморбидности. Лекарствата, използвани при лечението на СЛЕ, особено глюкокортикостероидите, са известни със своите сериозни нежелани ефекти (Kaul et al, 2016). Следователно, СЛЕ може да доведе до значително влошаване на свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) и качеството на живот (QoL), както във

връзка със самото заболяване и неговите усложнения, така и поради провежданото лечение. HRQoL при пациенти със СЛЕ е по-ниско в сравнение с общата популация (Schmeding et al, 2013). Преживяемостта и прогнозата при пациентите със СЛЕ са се подобрили значително през последните няколко десетилетия (Arnaud et al, 2020). Някога смятано за остро и животозастрашаващо заболяване, днес СЛЕ се счита за хронично заболяване. Сложната имунопатогенеза и хетерогенността на клиничните прояви представляват предизвикателства при оценката и проследяването на пациентите. Следователно се предполага, че оптималните терапевтични цели са поддържане на състоянието в ремисия или в ниска болестна активност, както е заложено в т. нар. “treat-to-target” или “лекувай до постигане на целта” подход на проследяване на пациентите със СЛЕ (van Vollenhoven et al, 2021; Franklyn et al, 2016; Parra Sánchez et al, 2022).

Оценката на качеството на живот е разгледана в текущите препоръки на Европейският алианс на асоциациите по ревматология (European Alliance of Associations for Rheumatology EULAR) (Fanouriakis A et al, 2024). Подобно още от 1998г. Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) препоръчват пет основни области, които да бъдат оценени както в рандомизираните контролирани проучвания, така и в лонгитудиналните обсервационни проучвания при СЛЕ, а именно: болестна активност, системност, HRQoL, нежелани събития, икономически ефект (Strand et al, 2000). Впоследствие повечето проучвания включва оценката на качеството на живот посредством т. нар. “докладвани от пациентите резултати” или PROs (Patient-reported outcome measures). Стратегията “treat-to-target” или “лекувай до постигане на целта” също е насочена към оптимизиране на HRQoL (van Vollenhoven et al,

2014). Оценката на качеството на живот е отбелязана и в актуалните препоръки на Британското дружество по ревматология за проследяване на пациенти със СЛЕ (Gordon et al, 2018).

Всички тези препоръки са отражение на факта, че HRQoL общо взето корелира слабо с болестната активност и натрупаните органични увреди (таблица 1). Това несъответствие би могло да се обясни с новите схващания за клинични и молекулярни модели на СЛЕ, при които пациентите със СЛЕ се категоризират в две основни групи или подтипа. При тип 1 симптомите обикновено са свързани с активно възпаление и налагат лечение с имunosупресори, а при тип 2 се наблюдават оплаквания от умора, депресия и силно нарушено HRQoL въпреки ниската болестна активност (Pisetsky et al, 2019; Robl et al, 2023). Допълнително терапевтичните стратегии могат да подобрят болестната активност, но да имат малък ефект върху HRQoL на пациентите (Thumboo et al, 2007). Болестната активност може да се променя бързо, особено по време на екзацербации, докато органните увреди се натрупват постепенно във времето (Kiani et al, 2013; Kuriya et al 2008). Основание за редовната проверка на HRQoL дава и фактът, че оценката на лекарите за болестна активност има тенденция да се различава от възприятието на пациентите за цялостно благосъстояние. Фокусът на лекарите обикновено е насочен към постигане на основните терапевтични цели, а именно облекчаването на болестната активност и предотвратяването на увреждания, без да се отчита гледната точка на пациентите за тяхното заболяване, което би могло да доведе до непридържане към лечението (McElhone et al, 2006). Пълна представа за клиничното състояние и терапевтични възможности може да се получи само при оценка на трите показателя: болестна активност, качество на живот и настъпила увреда. Следователно е важно HRQoL да се проследява като отделен независим показател, да се индексират

факторите, влияещи върху HRQoL и да се прилагат мерки за тяхното подобряване (Chehab et al, 2014).

2. Съвременни тенденции в диагнозата, проследяването и лечението на СЛЕ: Диагнозата е предимно клинична и остава предизвикателство поради хетерогенността на заболяването. В клиничната практика за поставяне на диагнозата СЛЕ трябва да има поне 4 от 11 критерии според ревизираните през 1997г. критерии на American College of Rheumatology (ACR) от 1982г., въпреки че тези критерии са първоначално разработени с цел не диагностициране, а класифициране на СЛЕ (Hochberg et al, 1997). През 2012г. са създадени т. нар. SLICC критерии за СЛЕ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), според които лупусният нефрит като самостоятелен критерий при позитивиране на антинуклеарни антитела (ANA) или анти-dsDNA е достатъчен за поставяне на диагнозата СЛЕ (Petri et al, 2012). През 2019г. са публикувани EULAR/ACR класификационните критерии за СЛЕ, които изискват позитивен титър на ANA \geq 1:80 като входящ критерий (Aringer et al, 2019). Стратегията “Treat-to-target” или “лекувай до постигане на целта” представлява терапевтичен режим, при който промени в лечението се правят на определени интервали, за да се постигне конкретно дефинирана, клинично значима цел (van Vollenhoven, 2014; Mucke et al, 2021). Такива цели на лечение при СЛЕ са постигането на ниска болестна активност и дори ремисия (van Vollenhoven et al, 2021; Franklyn et al, 2016). С наличието на нови одобрени терапии - IFN рецепторният антагонист Анифролумаб стана първата одобрена биологична терапия при лупус в Европа от десетилетия, последвано от одобрението калциневриновия инхибитор Воклоспорин при лупусен нефрит, нарастват и шансовете за рутинно въвеждане на концепцията T2T в клиничната практика (Morand et al, 2023).

Таблица 1: Корелация на HRQoL с болестната активност и увреда						
	Автор, година, държава	Дизайн на проучването Брой участници (n)	Оценка на HRQoL	Оценка на болестна активност/Оценка на увреда	Корелация между HRQoL и болестна активност	Корелация между HRQoL и увреда (SLICC Damaged Index SDI)
1	Stroll T et al, 1997, Великобритания	Крос-секционно n=150	SF-36	BILAG/SDI	Слаба към умерена корелация между SF-36 и BILAG ($r = -0.27$ до -0.40 , $p < 0.001$)	Слаба корелация м/у SF-36 и SDI ($r = -0.25$ до 0.23)
2	Gladman DD et al, 1997, Канада	Крос-секционно n=119	SF-36	SLEDAI/SDI	Липса на корелация м/у SF-36 и SLEDAI ($r = -0.27$ до 0.20)	Липса на корелация м/у SF-36 и SDI ($r = -0.24$ до 0.09)
3	Leong KG et al, 2005, Сингапур	Крос-секционно n=275	SLEQOL	SLEDAI, SLAM/SDI	Незначителна корелация със SLEDAI ($r = 0.022$) и SLAM ($r = 0.018$)	Незначителна корелация със SDI ($r = 0.054$)
4	Aggarwal R et al, 2009, САЩ	Лонгитудинално n=167	EQ-5D SF-6D SF-36	SLEDAI/SDI	Слаба негативна корелация на EQ-5D ($r = -0.22$) и SF-6D ($r = -0.23$) със SLEDAI Липса на корелация м/у PCS и MCS на SF-36 и SLEDAI ($r = -0.13$; $r = -0.10$)	Слаба позитивна корелация на EQ-5D ($r = 0.20$) и слаба негативна на SF-6D ($r = -0.22$) със SDI Липса на корелация м/у PCS и MCS на SF-36 и SDI ($r = -0.06$; $r = -0.09$)
5	Gonzalez-Rodriguez V et al, 2010, Испания	Крос-секционно n=115	LupusQoL	SLEDAI/SDI	Слаба корелация м/у субскалите Физическо здраве ($r = -0.22$) и Външен вид ($r = -0.23$) на LupusQoL и SLEDAI	Слаба корелация м/у субскалата Физическо здраве ($r = -0.22$) на LupusQoL и SDI

	Автор, година, държава	Дизайн на проучването Брой участници (n)	Оценка на HRQoL	Оценка на болестна активност/Оценка на увреда	Корелация между HRQoL и болестна активност	Корелация между HRQoL и увреда
6	Garcia-Carrasco M et al, Мексико, 2012	Крос-секционнно n=127	SF-36 LupusQoL	SLEDAI/SDI	Слаба корелация м/у SF-36 и SLEDAI (r= -0.26, p=0.003) Слаба корелация м/у LupusQoL и SLEDAI (r= -0.25, p=0.004)	Слаба корелация м/у SF-36 и SDI (r= -0.28, p=0.001) Слаба корелация м/у LupusQoL и SDI (r= -0.38, p<0.0001)
7	Kasturi S et al, 2018, САЩ	Крос-секционнно n=204	PROMIS10	SELENA-SLEDAI/ SDI	Липса на корелация м/у Физическо здраве (r= -0.14) и Менталното здраве (r= -0.16) на PROMIS10 и SELENA-SLEDAI	Слаба корелация м/у Физическо здраве (r= -0.20) и Менталното здраве (r= -0.12) на PROMIS10 и SDI
8	Azizoddin DR et al, 2018, САЩ	Крос-секционнно n=131	LupusPRO	SELENA-SLEDAI/ SDI	Умерена корелация на HRQoL-свързаните домейните (r= -0.32, p=0.001) и HRQoL-несвързаните (r= -0.29, p=0.003) със SELENA-SLEDAI	Липса на корелация м/у LupusPRO и SDI (r= -0.05, p=0.55)
9	Baba S et al, 2018, Япония	Лонгитудинално n=233	SF-36	SLEDAI-2K/SDI	Липса на корелация м/у SF-36 и SLEDAI (r= -0.06 до -0.09)	Липса на корелация или слаба корелация м/у всички домейни на SF-36 и SDI (r= 0.13 до -0.25) с изключение на Физическото функциониране и обобщения PCS

*Оценка на коефициенти на корелация: +/-1: права/обратна пълна; от 1 до +0.90/от 1 до -0.90:: много голяма; от +0.90 до +0.70/-0.90 до -0.70: голяма; от +0.70 до +0.50/от -0.70 до -0.50: значителна; от +0.50 до +0.30/-0.50 до -0.30: умерена; от +0.30 до +0.01/от -0.30 до -0.01:слаба; 0: липсва зависимост; Адаптирано от Elera-Fitzcarrald et al, 201

3. Определение за здраве, качество на живот (Quality of life - QoL) и свързано със здравето качество на живот (Health-related quality of life - HRQoL)

3.1 Здраве: Световната здравна организация (СЗО) определя здравето като “състояние на пълно физическо, психическо и социално благополучие, не просто отсъстието на болест”. От 1947г. насам дефиницията е претърпяла няколко редакции. Ключови аспекти в определението на СЗО са добавянето на социалното благополучие и акцентът върху липсата на заболяване (World Health Organization, 2014).

3.2 Качество на живот (Quality of life QoL): От въвеждането му в медицинската литература през 60-те години на миналия век терминът „качество на живот“ се превръща във все по-популярен през последните десетилетия. Една от най-ранните публикации за QoL е редакционна статия в *Annals of Internal Medicine*, в която Elkington обръща внимание на новите етични въпроси, свързани с увеличаването на успеха на лечението с понякога неблагоприятни ефекти за участващите пациенти (Elkington, 1966). През 1997г. СЗО дефинира QoL като: „схващането на индивидите за тяхното собствено положение в живота в контекста на културните и ценностни системи, в които те живеят, и във връзка с техните цели, очаквания, стандарти и грижи”. Понятието е широкообхватно и се влияе от физическото здраве на индивидите, тяхното психологическото състояние, лични убеждения, социални взаимоотношения, както и връзката им със заобикалящата среда (World Health Organization, 1997). Оценката на качеството на живот при системен лупус еритематозус (СЛЕ) започва да привлича внимание в края на 20-ти век, като концепцията се развива

постепенно с течение на времето. Изследователите фокусират интереса си върху конструирането и тестването на въпросници, предназначени за оценка на QoL. В този период редица генерични въпросници са валидирани при СЛЕ, а впоследствие са разработени първите болест-специфични въпросници при болни с лупус (Ware, 1987).



Фигура 1: Взаимодействия и влияние върху QoL; Адаптирано по Doward & McKenna, 2004

3.3 Свързано със здравето качество на живот (Health-related quality of life): Може да бъде предизвикателство да се направи точно

разграничаване между понятията “здравен статус”, “качество на живот” QoL и “свързано със здравето качество на живот” HRQoL, тъй като в литературата отделните концепции се припокрива отчасти (Karimi et al, 2016) (Фигура 1). В клиничната медицина свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) се използва като “всеобхватно понятие, показващо цялостното въздействие, което дадено заболяване и прилаганото лечение оказват върху способността на индивида да функционира благополучно от социална, физическа и психическа гледна точка”. HRQoL дава оценка на набор от симптоми и функционални ограничения (Panopalis et al, 2006).

4. Аспекти на HRQoL и Перспективата на пациента: HRQoL е резултат от влиянието на заболяване върху възприятието на пациентите за тяхното физическо, психологическо и социално функциониране (Calman, 1984). Още през 1995г. СЗО адресира бремето на болестта и предлага инструмент за оценка на 6 отделни аспекта на HRQoL и техните специфични елементи, а именно: физическо функциониране (болка, дискомфорт, енергия, умора, сън и почивка), психологическо функциониране (емоции, мислене, учене, памет, концентрация, самочувствие, външен вид), ниво на независимост (мобилност, ежедневни дейности, зависимост от другите, работоспособност), социално функциониране (лични взаимоотношения, социална подкрепа, сексуална активност), фактори на околната среда (физическа безопасност и сигурност, домашна среда, финанси, здравно и социално обслужване, отдих), духовност (религия, лични убеждения) (World Health Organization, 1995). Перспективата на пациента е представена и след анализ на данните от немския регистър LuLa. LuLa или Lupus-Langzeit-Studie

представлява проучване на множество фактори, свързани със СЛЕ, сред пациенти в Германия, които от 2001г. насам ежегодно попълват въпросник за самооценка. Факторите, влияещи върху HRQoL и QoL, са обобщени от Chehab G. et al: умора, депресия и безпокойство, външен вид, отношения и връзки, работа, проблеми със съня, болка и лечение (Chehab G et al, 2014). Аспекти на HRQoL, които влияят и са от значение за самите пациенти, са представени и в обзор на Olesinska M et al: външен вид, емоционални проблеми, умора, проблеми със съня, болка, ежедневни дейности, работа, отношения и връзки, бременност, придружаващи заболявания и провеждано лечение за СЛЕ (Olesinska et al, 2018).

4.1. Умора (fatigue): Умората е един от най-честите симптоми при пациенти със СЛЕ, водещ до влошаване на качеството на живот (QoL). Негативното въздействие на умората е значително и засяга както умственото, така и физическо здраве. Две трети от пациентите съобщават за значителна умора, а една трета оценяват умората си като тежка (Arnaud et al, 2019). В проведено през 2020г. проучване сред 4375 пациенти с лупус в Европа най-често срещаният симптом на СЛЕ, отбелязан от участниците, е именно умората (48). Патогенезата на умората при СЛЕ е комплексна връзката ѝ с болестната активност е подлагана на съмнение от редица автори (Cornet et al, 2021). Множество проучвания показват, че повишените нива на умора се асоциират с нарушения на съня и депресивни състояния при пациентите със СЛЕ (Ahn et al, 2012; Jump et al 2005). Поради многофакторния характер на умората нейната оценка и лечение остават предизвикателство.

4.2. Физическо функциониране: Адекватните и задоволителни нива на физическа активност оказват позитивно влияние върху HRQoL.

Обратното - ниските нива на физическа активност имат негативно влияние, тъй като те предразполагат към сърдечно-съдови заболявания, остеопороза, наднормено тегло, умора, нарушения на съня. Болката се явява лимитиращ фактор за способността на пациентите да изпълняват от прости и ежедневни до сложни физически дейности (McElhone et al, 2010; Tsoi et al, 2024). Умората също възпира адекватното физическо функциониране и се влияе както от самата болест, така и от психологически и лични фактори, включващи болестна активност, нарушения на съня, депресия, тревожност, обезвереност, болка, емоционални разстройства, затлъстяване, намалена физическа активност, коморбидности, недостиг на вит Д, прилагано лечение (Ahn et al, 2012).

4.2. Психическо функциониране: В номенклатурата на American college of Rheumatology от 1999г. освен органичните симптоми към неврологичните прояви на СЛЕ са изброени и различни психиатрични разстройства (напр. тревожност, депресия, когнитивни нарушения, разстройства на настроението). Тяхната класификация остава предизвикателство, тъй като е трудно разграничаването на проявите на невролупус от стреса, породен от справянето с хроничното заболяване (The American College of Rheumatology nomenclature, 1999). Около 60% от СЛЕ пациентите страдат от емоционално разстройство, като най-често се наблюдават тъга, депресия, страх, тревожност, вина и гняв (McElhone K et al, 2010). В проучване в българската популацията с 225 пациенти със СЛЕ честотата на неврологичните прояви на СЛЕ е сходна 64,44%, а най-честата им проява е когнитивният дефицит, срещаш се при 49,33% (Monov S et al, 2008). Тревожност се среща при 70,7%, разстройства на поведението при 61,3%, депресия при 50,3% в проучване, включващо 225 европейски пациенти (Bauernfeind at al, 2009).

Данните от проучване сред 1827 пациенти от SLICC кохортата потвърждават влиянието на разстройствата на поведението върху качеството на живот (Hanly et al, 2015). Проучване в италианска кохорта от Doria et al. считат депресията, тревожността и болките в ставите като независими основни определящи фактори за HRQoL (Doria et al, 2004). Допълнително психологически и поведенчески елементи като безпомощност, неадекватни социална подкрепа и механизми за справяне с болестта са предпоставка за по-лошо HRQoL (Dua et al, 2013).

4.3. Социално функциониране: Качеството на живот се влияе от заетостта, семейната среда, обществените услуги, достъпа, комуникациите, урбанизацията, престъпността, замърсяването на околната среда и други фактори (Velarde-Jurado et al, 2002). Допълнително, семейната подкрепа позволява на пациентите да избягват прекомерното натоварване. Наличието на партньор подобрява HRQoL, но не става ясно дали това се дължи на подкрепата на партньора или просто пациентите с влошено HRQoL изпитват трудности при изграждането на удовлетворяващи взаимоотношения (Tamayo et al, 2010). Що се отнася до заетостта високата болестна активност, умората и болката пречат на пациентите да изпълняват дейностите, свързани с работния процес. Пациентите също изпитват тревоги относно разходите по болестта, които им се налагат, както и разходите за здравно осигуряване (Holloway et al, 2014). Проучване в САЩ показва прогресивно намаляване на дела на заетост сред пациентите със СЛЕ за периода 2002-2004г (Yelin et al, 2007). Проучване сред 2070 пациенти със СЛЕ в Европа също демонстрира отрицателния ефект на заболяването върху производителността и професионалното развитие (Gordon et al, 2013).

4.4. Външен вид: Представата за външния вид е субективна оценка, повлияна от множество фактори като индивидуалното отношение на пациента към собственото тяло и физически вид, личното усещане и възприятие за естетика. При хронично заболяване като СЛЕ съвкупност от фактори влияе върху представата за външен вид. От значение са проявите на болестта, особено кожното ангажиране, болестната активност, настъпилите увреждания и съпътстващите заболявания. Jolly et al отчитат значително по-лошо QoL, свързано с представата за външен вид, при пациенти със СЛЕ в сравнение със здрави контроли в същата възрастова група (Jolly et al, 2012). Характерните промени във външния вид, свързани с употребата на глюкокортикостероиди, биха могли да имат съкрушителен ефект особено при младите жени със СЛЕ. Следователно употребата на кортикостероиди е един от водещите определящи фактори по отношение на QoL (Ruiz-Arruza et al, 2014).

4.5. Интимни взаимоотношения: Нарушената сексуална функция е често срещан проблем при пациентите със СЛЕ. Нарушенията на интимните взаимоотношения се наблюдават при между 22% и 49% от пациентите със СЛЕ, като тази честота е сигнификантно по-висока в сравнение със здрави контроли или други хронични заболявания. По-добрите резултати по отношение на HRQoL се асоциират и с по-добри интимни взаимоотношения (García Morales et al, 2013; Yin et al, 2017).

4.6. Клинични прояви на СЛЕ: В проучването LuLa 621 СЛЕ пациенти са запитани кои клинични прояви на СЛЕ имат най-голямо въздействие върху HRQoL и благополучието им. Мускулно-скелетните прояви, кожните и придружаващите ментални разстройства са трите водещи фактори за влошено HRQoL в кохортата (Kernder et al, 2021). Наличието и тежестта на кожно ангажиране в хода на СЛЕ са важни

фактори, асоциирани с влошено HRQoL, особено в неговия емоционален аспект. Също така влиянието на кожните прояви при лупус е по-голямо в сравнение с други кожни заболявания като акне, розацеа или псориазис (Klein et al 2011; Ishiguro et al, 2014). Няколко проучвания показват, че пациенти със СЛЕ и невропсихични прояви, без значение дали са активност на основното заболява или придружаващи състояние, има по-лошо HRQoL (Monahan et al, 2017; Hanly et al, 2010). В проучване сред 130 пациенти със СЛЕ исхемичните прояви на NPSLE се асоциират с по-лоши резултати по отношение на HRQoL (Magro-Checa et al, 2017). Пациентите със СЛЕ и лупусен нефрит (LN) са обичайно с по-лошо HRQoL (Appenzeller et al, 2009; Jolly et al, 2017;). В post-hoc анализ на проучванията BLISS-52 и BLISS-76 на Белimumаб е установено влошено качество на живот въпреки добрия отговор към терапията (Gomes et al, 2021). Мускулно-скелетните прояви са много често срещани при СЛЕ и е доказано, че се асоциират с по-ниски резултати на SF-36 (Piga et al, 2018). От коморбидности при СЛЕ е доказано, че фибромиалгия, срещана се при 9,5-35,7% от пациентите с лупус, е независим и важен HRQoL прогностичен фактор (Torrente-Segarra et al, 2010; de Araujo et al, 2015).

5. Как се измерва HRQoL?

Оценката на качеството на живот може да се извърши с общи (генерични) и болест-специфични въпросници (Panopalis et al, 2006). Генеричните въпросници за QoL се използват в общата популация от здрави индивиди и пациенти. Тяхно предимство е, че резултатите от различни популации и различни състояния могат да бъдат сравнени. Също така много от генеричните въпросници са преминали през обширни процеси на валидиране и адаптиране на различни езици и за различни култури. Недостатък обаче при

употребата им е, че могат да се установят неадекватни резултати при СЛЕ пациенти по отношение на специфични области като външен вид например. Също така генеричните въпросници може да не са достатъчно чувствителни, за да уловят промени в здравния статус при СЛЕ пациенти. Лупус-специфичните въпросници от друга страна са по-чувствителни, следователно по-подходящи за оценка на специфични терапевтични подходи и интервенции в клиничните проучвания. И двата вида въпросници се използват при СЛЕ (Kuriya et al, 2008; Dua et al, 2013; Mahieu et al, 2016).

Психометрични свойства на въпросниците: При оценката на HRQoL е важно да се познават психометричните свойства на използвания въпросник. Психометричните свойства се класифицират в 3 фундаментални критерии, а именно надеждност (reliability), валидност (validity) и чувствителност (responsiveness).

5.1. Надеждостта (reliability) представлява устойчивостта на резултатите от измерването и възможността да се получат едни и същи резултати от измерване при еднакви условия, т.е. надеждостта оценява възпроизводимостта и последователността на въпросниците. Съществуват различни методи за оценка на надеждостта. Най-често се използват вътрешната съгласуваност (internal consistency) и повторното използване на един и същ тест (test-retest reliability). **Вътрешната съгласуваност** оценява степента до която предметите в дадено подразделение са концептуално свързани помежду си. Концепцията за вътрешна съгласуваност на даден въпросник показва степента, с която въпросите от скалата формират една обща група. Една от най-често използваните мерки за вътрешната съгласуваност на елементите на скалата е коефициентът алфа на Кронбах (Cronbach's coefficient alpha α). Ако стойностите на коефициента Алфа α са над 0.70 е допустимо да се

приеме, че скалата е надеждна. **Повторното използване на един и същ тест** пък оценяване последователността на въпросника. Когато се изчислява коефициентът на надеждност се използва формулата за прогноза на Спирмън-Браун (Spearman-Brown prophecy formula), която се основава на корелационният коефициент r на Пирсън и дава истинската надеждност на измерването.

5.2. Валидността е индикатор за точността на въпросника. Тя представлява ефективността на направените изводи, заключения и твърдения от проведеното изследване. Валидността включва оценка на съдържанието (конвергентна и дивергентна валидност), конструктивна валидност и валидност по критерий. Валидността се опитва да даде отговор на въпроса дали наистина измерването измерва това, за което е предназначено да измерва. Концепцията за валидността се отнася до това какво мери скалата и доколко добре го измерва, търси отговор на въпроса: “Използваният инструмент за измерване мери ли това, което трябва да измери?”

5.3. Конструктивната валидност (Construct validity) или конструкт-валидност се отнася до степента на съгласуваност между резултатите от изследването и теоретичните фундаменти, които са в основата на изследването. Тя отговаря на въпроса дали теорията, подкрепена от получените от изследването изводи, дава най-доброто възможно обяснение на резултатите. Оценява стабилността на въпросника. От съвременна гледна точка е налице тенденция за по-широко тълкуване на конструкт-валидността като термин включващ останалите типове валидност, а именно съдържателна (content) или валидност на съдържанието; критериална (concurrent/criterion) или валидност на критерия; конвергентна (convergent) и дискриминантна (discriminant). Валидността на съдържанието гарантира, че инструментът целесъобразно, уместно и изчерпателно обхваща

всички аспекти на оценяваното качество. Конвергентната валидност е адекватна, ако се наблюдават силно положителни корелации между скалите. Валидността по критерий отнася до сравнението с истинска стойност или златен стандарт.

5.4. Чувствителността (responsiveness/sensitivity) към промени е способността на скалата да отчита промени при един и същ пациент през определени времеви интервали. Floor/ceiling ефектите се отнасят за процента от участници, които са отбелязали минимум (floor) и максимум (ceiling) от възможните резултати за HRQoL (Castelino et al, 2013).

6. Генерични въпросници

Сред най-често използваните генерични въпросници са SF-36v2 (The Short Form Health Survey Version 2), EU-Q5-D5 (EuroQoL 5 dimensions), скалата FACIT за умора, FSS.

6.1. **SF-36v2** (The Short Form Health Survey Version 2) е разработен през 1998г. Въпросникът SF-36v2 се състои от 36 въпроса, оценяващи качеството на живот в 8 домейна:

- 1) Physical functioning (PF): Физическо функциониране
- 2) Role physical (RP): Ограничения в дейностите, дължащи се на физически проблеми
- 3) Bodily pain (BP): Физическа болка
- 4) General health (GH): Общо здраве
- 5) Vitality (VT): Жизненост
- 6) Social functioning (SF): Социално функционирае
- 7) Role emotional (RE): Ограничения в дейностите, дължащи се на емоционални проблеми
- 8) Mental health (MH): Ментално здраве

Въпросите дават оценка за предходните 4 седмици. Има допълнителен въпрос за промените в здравния статус през последните 12 месеца. Всеки въпрос се оценява със скала от 0 до 100. Колкото по-нисък е резултатът, толкова по-лошо е качеството на живот, и обратно: колкото по-висок е резултатът, толкова по-добро е качеството на живот. Резултат 0 е равносителен на максимално нарушение, резултат 100 показва липса на увреда. Допълнително се отчитат 2 компонента: Physical Component Summary (PCS) scores и Mental Component Summary (MCS) scores. Първият скор физически PCS обобщава получените резултати от сферите, отразяващи ограниченията, свързани с физическата функция: PF, RP, BP, GH. Менталният обобщен скор MCS обобщава резултатите от VT, SF, RE, MH (Ware et al, 1992).

SF-36v2 е валидиран за оценката на HRQoL при пациенти със СЛЕ. Препоръчва се от British Rheumatology Society (Gordon et al, 2018). Въпреки това, съществуват съображения относно неговата чувствителност при промени в здравословното състояние, особено при по-продължителни периоди. В лонгитудинални проучвания SF-36 не демонстрира такава чувствителност, когато оценката на HRQoL се прави годишно, тъй като въпросникът дава информация само за предходните 4 седмици (Kuriya et al, 2008; Jolly, 2005; Stoll et al, 1997). В проуване от SLICC кохортата (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) SF-36 показва подобрене във всички 8 домейна, както и по отношение на обобщените резултати за физическо (PCS) и ментално здраве (MCS) през първите 2 години, последвано от стабилен ход на получените резултати през следващите 3 години. Това предполага чувствителност на SF-36 в първите години след диагностицирането на СЛЕ, но не и при дълга давност на заболяването (Urowitz et al, 2014). В проучването TULIP-

1 на 365-тия ден пациентите, лекувани с Анифролумаб 300мг, постигат подобрене по отношение на физическата и ментална компонента на SF-36, съответно с 3.1 (OR CI 1.51 (0.94–2.44) и 3.8 точки (OR CI .68 (1.00–2.79), като тази разлика не е сигнификантно значима (Furie et al, 2017). Следователно употребата на SF-36 за оценка на HRQoL е уместна при краткосрочни проучвания или при новодиагностицирани пациенти, при малка давност на заболяването (Touma et al, 2011). Допълнително, SF-36 се използва като инструмент за сравнение в етапите на валидиране на нови въпросници, включително и лупус-специфични (McElhone et al, 2007; Doward et al, 2009; Jolly et al, 2012; Pencheva et al, 2023).

6.2. The Short Form-12 Health Survey (SF-12) е базиран на SF-36 въпросник, който предоставя сходни с SF-36 данни, включително и обобщените скорове за физическо (PCS) и ментално здраве (MCS). SF-12 е използван за оценка на предиктори за HRQoL при кохорта от 580 пациенти със СЛЕ в проучването LuLa (Lupus-erythematoses-Langzeit-Studie), като по-доброто ниво на медицинска грижа се асоциира с по-високи показатели на физическата компонента на SF-12 (Kernder et al, 2020).

6.3. The Short Form-20 Health Survey (SF-20) е съкратената версия на SF-36. Състои се от 20 въпроса, обединени в 6 домейна: физическо функциониране (PF), ограничения в дейностите, дължащи се на физически проблеми (RP), социално функциониране (SF), ментално здраве (MH), възприятие за здраве (HP) и физическа болка (BP). Резултатите се оценяват по скала от 0 до 10 и след това се умножават по 100 (Stewart et al, 1988).

6.4. The Short Form-6D (SF-6D) включва 6 домейна, базирани на избрани компоненти от SF-36, използвайки стандартна методология. 8-те домейна на SF-36 са редуцирани до 6, като са пропуснати

общото здраве, а домейните, оценяващи ограниченията в дейностите, дължащи се на физически и емоционални проблеми, са обединени в един общ домейн. Крайният индекс предоставя единична цифрова стойност, варираща от 0.296 (възможно най-лошото здраве) до 1.0 (перфектно здраве), като тази единична стойност може да е по-лесна за интерпретация за изследователи и клиницисти от различните обобщени скорове на SF-36 (Brazier et al, 1998). Първоначално SF-6D е създаден с цел икономическа оценка, като мярка за полезност (utility measure), но се оказва, че дава точна и прецизна оценка за здравния статус при пациенти със СЛЕ - SF-6D е валидиран и надежден инструмент за оценка на HRQoL в мултиетническа група от СЛЕ пациенти в US, като между крайните резултати от EQ-5D и SF-6D има силна корелация (Aggarwal et al, 2009). В проучването LUMINA (Lupus in Minorities, Nature versus nurture) се отбелязват свойствата на SF-6D да предвижда натрупване на увреда в хода на болестта (Fernandez et al, 2007).

6.5. EQ-5D-5L (EuroQoL 5 dimensions) е генеричен въпросник, разработен от интернационална група от изследователи EuroQoL, оценяващ 5 домейна:

- 1) Подвижност
- 2) Самообслужване
- 3) Обичайни дейности (напр.: работа, учене, домакинска работа, дейности, свързани със семейството или с прекарване на свободното време)
- 4) Болки/неразположения
- 5) Тревожност/депресия

Налични са 3 версии на EQ-5D. Оригиналният въпросник предоставя 3 нива на реакция за всеки домейн. По-новият EQ-5D предлага 5 нива на реакция за по-доливимо откриване на разлики в

здравословното състояние: от никакви затруднения, леки затруднения, умерени затруднения, големи затруднения, до невъзможност за извършване на определена дейност. Съществува и версия, адаптирана за деца EQ-5D-Y. В допълнение пациентите оценяват настоящото си здравословно състояние с визуална аналогова скала (EQ-5D-VAS) в диапазон 0-100, като 100 означава най-доброто здраве, което можете да си представите. 0 означава най-лошото здраве, което можете да си представите. EQ-5D е един от най-често използваните генерични въпросници за оценка на здравния статус поради неговата добра валидност и надеждност при различни здравословни състояния. Този инструмент има предимството да предлага икономическа оценка на здравните интервенции в допълнение на оценката на HRQoL (Rabin et al, 2001). Сходните домейни на EQ-5D и SF-36 демонстрират силна корелация. Тъй като EQ-5D предоставя по-малко информация от мултидомейни инструменти като SF-36, EQ-5D е с тенденция да бъде кратък и лесен за употреба - EQ-5D се състои само от 5 компонента с VAS скала и отнема 2 минути за попълване. Допълнително, обобщен резултат за HRQoL е по-лесен за проследяване в лонгитудинални проучвания в сравнение с въпросниците с множеството показатели. Може да се използва и за оценка на тежестта на дадено заболяване спрямо други състояния (Aggarwal et al, 2009).

EQ-5D е преведен на множество езици и се използва при широк набор от заболявания, включително СЛЕ. EQ-5D демонстрира задоволителни психометрични свойства при група пациенти със СЛЕ в САЩ, затвърждавайки валидността и надеждността на инструмента при СЛЕ със способност да отчита несъответствията

между HRQoL от една страна, и болестна активност и увреда от друга (Ariza-Ariza et al, 2005).

6.7 Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) е инструмент за самооценка (self-report) на здравни статус за възрастни и деца по отношение на различни домейни (напр. умора, болка, нарушения на съня, физическо функциониране, тревожност, депресия, удовлетвореност от социалната роля) и здравните условия, разработен по инициатива на Националния здравен институт на САЩ National Institutes of Health (NIH). Като генеричен въпросник PROMIS позволява сравнение с други болестни състояния и с популации от здрави индивиди. Отделните домейни на PROMIS могат да бъдат така селектирани, че да отговаря на конкретно здравословно състояние. Това е възможно при администриране чрез компютъризирани адаптивни тестове (computerized adaptive tests CATs), или чрез кратки формули, без необходимост от CATs, както е при PROMIS10. Базирано на предходните отговори и с помощта на CATs, могат да се подберат следващите въпроси индивидуално за всеки респондер (Cella et al, 2010).

PROMIS10 се състои от 10 домейна, оценяващи физическото и ментално здраве при редица хронични заболявания. Въпросите са до голяма степен адаптирани от т. нар. “класически” въпросници като SF-36 и EQ-5D. Психометричните свойства на PROMIS-CATs и PROMIS10 са оценени при 238 амбулаторни лупус пациенти в САЩ, като и двата въпросника демонстрират силна корелация както с генеричния SF-36, така и с лупус-специфичния LupusQoL (Kasturi et al, 2018). В допълнение PROMIS10 е валидиран и при деца с лупус, което позволява оценка и проследяване на педиатрични пациенти при навлизане в зряла възраст и е предимство на PROMIS10 пред добре

утвърдените въпросници, които са само адаптирани за тази възрастова група (Jones et al, 2017).

6.8 The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Scale (FACIT Fatigue Scale) е един от най-често използваните инструменти за измерване на умора при хронични заболявания, който е валидиран за употреба при СЛЕ, също така и при лупусен нефрит (Kosinski et al, 2013; Williams-Hall et al, 2022). Кратката версия FACIT Fatigue Scale се състои от 13 въпроса, измерващи нивото на умората, докладвана от пациентите, както и нейното въздействие върху ежедневните дейности и функционален капацитет през изминалите 7 дни. Нивото на умора се измерва по четиристепенна скала на Likert (4 = никаква умора до 0 = много умора). Колкото по-висок е общият резултат, толкова по-ниско е нивото на умора, следователно по-добро качеството на живот. В post-hoc анализ на проучванията BLISS-52 и BLISS-76 незадоволителни резултати по отношение на качеството на живот се дефинират като резултат от FACIT-F <30 (Gomez et al, 2021). FACIT-F е един от използваните инструменти за оценка на умората в проучването LEAF (Kawka et al, 2023).

6.9. Fatigue Severity Scale (FSS) е инструмент за за оценка на умора. Оригиналният FSS се състои от 9 въпроса и е разработен от KRupp, LaRocca, Muir-Nash и Steinberg през 1989г. Всеки от въпросите се оценява по 7-точкова Ликерт скала, като 1 означава “категорично не се съгласявам”, а 7 “силно се съгласявам”. Съществуват различни cut-off стойности в различните проучвания, като най-общо резултат FSS<4 се счита лека умора; FSS≥4 и <5 умерена/гранична умора; FSS≥5 тежка умора. FSS е валидиран успешно при пациенти със СЛЕ (Krupp et al, 1989). FSS е използван за оценка на умора в

ретроспективно проучване при 332 амбулаторни СЛЕ пациенти в Поликлиниката по ревматология в Дюселдорф, Германия (Düsing et al, 2018).

7. СЛЕ-специфични въпросници

Няколко СЛЕ-специфични инструмента са предназначени за оценка на HRQoL. Към тях спадат Lupus QoL (LupusQoL), SLE-Specific QoL Questionnaire (SLEQOL), SLE QoL Questionnaire (L-QoL), както и Lupus PRO. Всички тези въпросници са преминали през процес на валидиране (Таблица 2).

7.1. Lupus QoL (LupusQoL) е най-широко разпространеният лупус-специфичен въпросник за оценка на HRQoL. Разработен е от McElhone et al. през 2007г. за оценка на качеството на живот при пациенти със СЛЕ в Обединеното кралство (UK) (McElhone et al, 2007). Оттогава е валидиран при група пациенти в Съединените щати (US), създадена е и испанска версия на въпросника (Jolly et al, 2010; Gonzalez-Rodriguez et al, 2010). Също така LupusQoL е преведен на 77 езика за употреба в 51 държави (Yazdany, 2011). Състои се от 34 въпроса, разпределени в 8 домейна:

- 1) Физическо здраве
- 2) Болка
- 3) Планиране
- 4) Интимни отношения
- 5) Тежест за околните
- 6) Емоционално здраве
- 7) Представа за външния вид
- 8) Умора

Въпросите се отнасят до предходните 4 седмици. Всеки въпрос се оценява от пациента чрез 5-точкова скала на Ликерт (от „през цялото време“ до „никога“). Всеки предмет се оценява отделно: средният резултат се разделя на четири и след това се умножава по 100. Полученият резултат определя качеството на живот на пациента (0 - най-нисък резултат за HRQoL и 100- най-висок). Времето за попълване е по-малко от 10 мин, средно 4.6 мин. В оригиналната британска версия, LupusQoL демонстрира добри психометрични свойства. Валидността по критерий се оценява чрез сравняване на резултатите по домейни със сходните домейни на SF-36. Подобни резултати са получени при валидирането на US и испанската версии. LupusQoL притежава дискриминантна валидност – способност на инструмента да различава пациенти с различна активност на заболяването и с различно ниво на увреда. В оригиналното проучване в Обединеното кралство, пациентите с по-висока активност на заболяването според BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) демонстрират по-влошено HRQoL във всички домейни с изключение на умората, докато в някои домейни (емоционално здраве, външен вид и умора) не може да се отчете разлика между пациенти със или без органна увреда според SLICC/SDI (McElhone et al, 2007).

7.2. LupusPRO се основава на обратната връзка, предоставена от етнически хетерогенни групи от пациенти със СЛЕ в Съединените щати през 2012г. Състои се от 43 въпроса, които които са разпределени в 2 домейна - домейни за свързаното със здравето качество на живот (HRQoL), така и несвързаното със здравето качество на живот (non-HRQoL). Домейните на HRQoL включват симптоми на лупуса, физическо здраве, болка-жизненост,

СЛЕ-специфични въпросници	Брой въпроси	Домейни	Интерпретация на резултатите	Време за попълване	Времени период	Психометрични свойства	Валидирана българска версия
LupusQoL	34	Физическо здраве, Болка, Планиране, Интимни отношения, Тежест за околните, Емоционално здраве, Представа за външния вид, Умора	0-100 По-висок резултат, по-добро HRQOL	< 5 мин	4 седмици	✓	✓
LupusPRO	43	HRQoL въпроси:Симптоми на лупуса, Физическо здраве, Болка-жизненост, Емоционално здраве, Представа за външен вид, Познавателни способности, Репродуктивни планове, Терапия при лупус Несвързани с HRQoL въпроси: Социална подкрепа и справяне, Желания и цели, Удовлетвореност от медицинските грижи	0-100 По-висок резултат, по-добро HRQOL	<10 мин	4 седмици	✓	Преведен
SLEQOL	40	Физическо функциониране, Активност, Симптоми, Лечение,Настроение, Себевъзприемане	40-280 Повисок резултат, по-лошо HRQOL	< 5 мин	1 седмица	✓	-
L-QoL	25	Списък с въпроси, оценяващи цялостното влияние на СЛЕ и прилаганото лечение върху пациентите	0-25 По-висок резултат, по-лошо HRQOL	< 5 мин	В момента	✓	✓

Таблица 2: СЛЕ-специфични въпросници

емоционално здраве, представа за външен вид, познавателни способности, репродуктивни планове и терапия при лупус. Несвързаните със здравето домейни за HRQoL включват социална подкрепа и справяне, желаня и цели, удовлетвореност от медицинските грижи. Въпросникът отразява състоянието на пациентите през последните 4 седмици с помощта на 5-точкова скала на Ликерт като резултатите са от 0 до 100, а по-високите резултати са индикация за по-добро QoL. При прижението на LupusPRO в първоначалната кохорта, въпросникът демонстрира добри вътрешна съгласуваност, надеждност и последователност за всички домейни с изключение на домейна с терапията при лупус. Сходните домейни на LupusPRO и SF-36 корелират силно в подкрепа на валидността по критерий на LupusPRO. LupusPRO корелира силно с болестната активност, оценена чрез BILAG, Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) (Jolly et al, 2012). LupusPRO е преведен и валидиран на различни езици, което затвърждава неговата употреба при различни култури и разнообразни популации от СЛЕ пациенти (Azizoddin et al, 2017; Pinto et al, 2019).

7.3. SLE-Specific QoL Questionnaire (SLEQoL) е първоначално разработен за англоезични пациенти със СЛЕ в Сингапур от Leong et al през 2005г. Включва 40 въпроса, групирани в 6 домейна: физическо функциониране, дейности, симптоми, лечение, настроение и самооценка. Отделните компоненти са генерирани от ревматолози и медицински сестри, а не от пациенти. Въпросите се отнасят до предходната една седмица. На въпросите се отговаря с помощта на 7-точкова Ликерт скала. Общият резултат е сумата от всички точки (от 40 до 280). Колкото по-висок е резултатът, толкова

по-лошо е качеството на живот. Времето за попълване е под 5 минути. Що се отнася до психометричните свойства, SLEQOL демонстрира слаба корелация с SF-36, лупусната активност и увреда, като отчита промяна в състоянието по-добре в сравнение с SF-36. Лошата корелация между SLEQOL и SF-36 се дължи на факта, че техните домейни не са сходни, липсва припокриване. SF-36 оценява общото здравословно състояние, а SLEQOL е концентриран върху области, засегнати от лупус (Leong et al, 2005).

7.4. SLE QoL Questionnaire (L-QoL) е СЛЕ-специфичен инструмент за оценка на QoL, разработен на базата на модел за определяне на потребностите (needs-based), който гласи, че благополучието в живота в контекста на качество на живот е резултат от способността на индивидите да задоволяват своите нужди. L-QoL е преведен на пет езика (български, естонски, руски, турски и унгарски). Валидиран е при популация от лупус пациенти в УК, а напоследък – и при популация в България (Doward et al, 2009; Pencheva et al, 2023). L-QoL включва 25 въпроса, даващи обобщена оценка за ефектите на СЛЕ и провежданото лечение върху QoL. Въпросникът е създаден чрез събеседване с лупус пациенти за въздействието на болестта върху живота им. На всеки въпрос се отговаря с вярно/невярно, резултатите варират от 0 до 25, като по-високият резултат говори за по-влошено QoL. L-QoL е лесен за попълване, отнема по-малко от 5 мин. Има отлични вътрешната съгласуваност и надежност на повторно използване на един и същ тест, правейки го подходящ за употреба при отделните индивиди. Валидността по критерий, оценена само чрез докладваните от пациентите болестна активност и тежест на заболяване, също е адекватна – тези, които възприемат състоянието си като по-тежко, с по-висока болестна активност, са със статистически сигнификантно по-лошо докладвано

общо здравословно състояние. За разлика от другите въпросници, които оценяват QoL чрез сложни мултидомейни, L-QoL предоставя единичен резултат, отразяващ цялостното влияние на СЛЕ и провежданото лечение.

8. Оценка на болестна активност

8.1. Physician Global Assessment (PGA) или глобалната оценка на лекаря представлява 100mm визуална аналогова скала (VAS), предложена от Liang et al. за количествена оценка на цялостната болестна активност в диапазона 0-3 (Liang et al, 1989). Глобалната оценка на лекаря (PGA) е чувствителен към промени инструмент, но изисква опитен лекар за надежно и последователно проследяване на пациентите. Допълнително при PGA се наблюдава висока вариабилност - наскоро публикуван системен анализ на литература установява, че дефиницията за PGA е хетерогенна, което предполага необходимост от повече стандартизация (Chessa et al, 2022). Въпреки това PGA е широко използвана и е съставна част на най-често използваните като първична крайна цел в клиничните проучвания индекси, а именно SLE Responder Index (SRI) и BILAG-базирания респондер индекс, както и при дефинирането на ниска болестна активност LLDAS и ремисия DORIS (Dall'Era et al, 2019).

8.2. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) е разработен през 1985г. в Торонто, Канада от група, включваща ревматолози, нефролози и експерти по методология с опит в областта на СЛЕ (Bombardier et al, 1992). Състои се от 24 признака и е най-често използвания инструмент за оценка на болестна активност както в рутинната практика, така и в клиничните проучвания. Първоначалната версия на SLEDAI оценява 10-дневен период. Надежността на SLEDAI е оценена при различни сценарии,

а впоследствие и в рутинната клинична практика и клинични проучвания. Оценката на болестна активност чрез SLEDAI е прогностична относно смъртност и натрупване на увреда при пациенти със СЛЕ (Hawker et al, 1993; Gladman et al, 2000; Becker-Merok et al, 2006).

8.3. Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Trial (SELENA)-SLEDAI е базиран на SLEDAI, но се различава по дефиницията за зрителните нарушения, към която са добавени склерит и еписклерит. SELENA-SLEDAI също включва дефиниция за обостряне на СЛЕ, базирана на SLEDAI, както и промени в терапията и PGA (Petri et al, 2005).

8.4. SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K) е разработен да оценява болестна активност в даден момент. При лонгитудинално проследяване на пациенти обаче оценяването на някои признаци създава предпоставки за погрешно отчитане на болестна активност. Например, според първоначалните дефиниции ако нивото на протеинурия персистира високо, но не е повишено, то няма да бъде отчетено в SLEDAI при следваща визита. Поради тези причини през 2002г. Gladman et al. модифицират SLEDAI така че ако даден признак е наличен, дори да не е новопоявил се, трябва да се отбележи в SLEDAI. По този начин SLEDAI-2K позволява точкуване на текуща болестна активност по признаци като обрив, алоpecia, лигавични прояви, протеинурия. SLEDAI-2K е валидиран за употреба с помощта на SLEDAI, като коефициентът на корелация е 0.97, а разликата между двата индекса за болестна активност е точкуването както на нововъзникнали, така и на повтарящи се обрив, алоpecia, лигавични прояви, протеинурия при SLEDAI-2K (Gladman et al, 2002).

8.5. SLEDAI-2K 30-дневна версия: При оригиналния SLEDAI и неговата модификация от 2000г. признаците се точкуват ако са налице в дадения момент или в предшестващите 10 дни. Обичайно инструментите за болестна активност при СЛЕ покриват предшестващите 30 дни, това е и времевият интервал на проследяване в клиничните проувания (Hau et al, 1993). Впоследствие се установява сходство между SLEDAI-2K 10-дневната и 30-дневната версии (Touma et al, 2011). Болестните прояви обикновено персистират над месец, което налага използването на SLEDAI-2K версията с 30-дневния времеви интервал. SLEDAI-2K обаче показва ниска чувствителност към промяна в болестната активност: 14,9–47,4% за подобрене и 26,2–59,1% за влошаване (Jesus et al, 2019).

8.6. SLEDAI-2 K Glucocorticoid Index (SLEDAI-2 KG) е друга версия на SLEDAI-2K, която включва и дневната доза на кортикостероид при цялостната оценка на болестна активност (Touma et al, 2018).

8.7 Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) е разработен през 1989г. в Бостън, използвайки болестните прояви на СЛЕ, разгледани от American Rheumatology Association Council on SLE. Включва 30 показатели (23 клинични и 7 лабораторни), представени в общо 11 прояви по органи и системи, както и оценява глобалната болестна активност през предходния месец, като общият възможен резултат е 86. SLAM-Revised (SLAM-R) е модифициран SLAM, така че да включва само 23 клинични прояви, предоставяйки скала от 0–81. При SLAM-R не са включени имунологичните показатели, но има редица субективни оплаквания като умора, задух и болка в гърдите, които не се дължат непременно на активност на SLE (Bae et al, 2001).

8.8. Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) е инструмент, базиран на SLAM и разработен през 2003г. При SLAQ липсват лабораторните показатели и фокусът е върху характеристиките на болестта, докладвани от пациентите. Съдържа 24 елемента, представляващи симптоми на 9 различни прояви по органи и системи (Karlson et al, 2003). Симптомите, които са се появили през последните 3 месеца, се оценяват от леки до умерени и тежки. Между резултатите от SLAQ и SLAM е налице умерено високо ниво на корелация. Допълнителни проучвания демонстрират добра надеждност, валидност и чувствителност на инструмента (Chehab et al, 2015).

8.9. European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) е разработен през 1992г., използвайки глобалната оценка на лекаря (PGA) като златен стандарт за болестна активност при СЛЕ. ECLAM съдържа 15 домейна за болестна активност през последния един месец, като максималният резултат е 10. ECLAM демонстрира надеждност, валидност и чувствителност към промени сравнен със SLEDAI и BILAG. Въпреки това не е широко използван инструмент в клиничните проучвания (Vitali et al, 1992).

8.10. BILAG British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index е разработен от британски и ирландски ревматолози през 1988г. (Symmons et al, 1988). Ревизираният BILAG-2004 е инструмент за цялостна оценка на болестна активност, състоящ се от 97 елемента, категоризирани в 9 домейна, които обхващат конституционални, кожно-лигавични, невропсихиатрични, мускулно-скелетни, кардиореспираторни, стомашно-чревни, очни, бъбречни и хематологични прояви. В рамките на всеки от тези 97 елемента, болестна активност се оценява по скала от 0 (отсъства), 1 (подобрява се), 2 (непроменена), 3 (влошаване) или 4 (нововъзникнала) въз

основа на наблюдение от предходните 4 седмици. В тази рамка категория А означава тежка болестна активност, налагаща системни високи дози орални кортикостероиди (еквивалентни на преднизолон >20 mg/ден) или системни имуномодулатори. Категория В означава умерена активност на заболяването. Категориите С, D и Е представляват респективно лека активност на заболяването, латентно заболяване в преди това засегнати органи и системи и такива, които никога не са били ангажирани от СЛЕ. В сравнение с ревизираната първоначалната версия съдържа 86 елемента, впоследствие са добавени стомашно-чревните и очни прояви, както и категория Е (Isenberg et al, 2005). Поради високата си сложност BILAG не се използва широко в клинична практика, но е компонент на SRI и BICLA. За да се преодолеят тези недостатъци, Carter et al. наскоро разработиха по-нов и опростен вариант на BILAG-2004, т. нар. Easy-BILAG. Easy-BILAG има доказано висока точност при определянето на болестната активност. Поради тази причина и по-лесния и бърз начин на оценяване, употребата на Easy-BILAG се препоръчва винаги, когато BILAG-2004 е необходим в клиничната практика (Carter et al, 2022).

8.11. SLE Disease Activity Score (SLE-DAS) е относително скорошно допълнение към арсенала от инструменти за оценка на болестна активност при СЛЕ. SLE-DAS е разработен и валидиран от Jesus D. et al през 2019г. в кохорта от 520 СЛЕ пациенти от два специализирани лупус центрове в Португалия и Италия. Включва 17 клинични и лабораторни параметъра, като 4 основни прояви - артрит, протеинурия, левкопения, тромбоцитопения, се оценяват по точкова скала, а останалите - дихотомно (т.е. присъства или отсъства). Допълнително е наличен онлайн SLE-DAS калкулатор: <https://SLEDAS.eu>. За разлика от SLEDAI-2K, SLE-DAS оценява

кожно-лигавичните прояви с по-малко точки в сравнение с прояви като системен васкулит, както и дава по-малко точки за локалните кожни прояви в сравнение с генерализираните кожни обриви. SLE-DAS включва кардиопулмонални и стомашно-чревни прояви, както и хемолитична анемия, което го прави по-всеобхватен. При валидирането SLE-DAS показва по-висока чувствителност и специфичност за откриване на клинично значими промени в активността на заболяването и прогнозира с по-голяма точност риска от увреда в сравнение със SLEDAI-2K (Jesus et al, 2019). Скорошни проучвания потвърждават валидността на SLE-DAS при различни групи пациенти. В кохорта от 117 пациенти SLE-DAS демонстрира сходство със SLEDAI-2K по отношение на определянето на ниска болестна активност чрез LLDAS (Abdelhady et al, 2021). Две проучвания демонстрират сходство на двата инструмента за болестна активност и при оценката на HRQoL (Lai et al, 2021; Onishi et al, 2023). SLE-DAS е надежден предиктор и на обостряние на СЛЕ във втори и трети триместър на бременността (Larosa et al, 2021).

Инструменти за болестна активност при орган-специфично ангажиране в хода на СЛЕ: предназначени са за оценка на болестна активност при ангажиране на определени органи и системи, например кожа, скелетно-мускулни прояви, бъбречно ангажиране.

8.12. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI) е най-често използваният инструмент за оценка на кожно ангажиране както при СЛЕ, така и при кожен лупус (CLE) (Chakka et al, 2021). Разработен е през 2005г. и дава оценка както за активност (CLASI-A), така и за увреда (CLASI-D) на кожата. По отношение оценката на активност максималният възможен резултат е 70 и включва степента на еритема, залющване,

хипертрофия, лезии на лигавицата, скорошна алопеция без белези. CLASI-A класифицира тежестта на кожно ангажиране като лека (CLASI-A 0–9), умерена (10–20) и тежка (21–70). Увреждането се оценява с максимум 80 точки и включва наличие на депигментацията и белези, включително и алопецията с белези (Albrecht et al, 2005). В скорошните проучвания на интерферон тип I рецепторния инхибитор Анифролумаб TULIP 1 и TULIP 2 една от вторичните крайни цели е редуцията с 50% или повече на CLASI на седмица 12 (Furie et al, 2019; Morand et al, 2020).

8.13. Оценка на мускуло-скелетните прояви: Мускуло-скелетните симптоми са сред най-разпространените прояви на СЛЕ. Оценката на ставното ангажиране се осъществява обикновено на базата на клинична оценка (брой оточни и болезнени стави) и с помощта на инструменти като SLEDAI и BILAG. Натрупват се доказателства, че използването на образна диагностика като мускуло-скелетно ултразвуково изследване (УЗИ) може значително да подобри оценката на ставното ангажиране и отговора към дадена терапия. SLEDAI демонстрира ограничени чувствителност и специфичност при оценката на мускуло-скелетното ангажиране. В сравнение със SLEDAI, SLE-DAS и BILAG показват по-добри резултати, но не могат да достигнат точността на образните методи (Mahmoud et al, 2021; Shumilova et al, 2023).

8.14. Оценка на бъбречните прояви: Засягане на бъбреците се наблюдава при 30-60% от пациентите със СЛЕ и се нарича лупусен нефрит (LN) (Anders et al, 2020).

В повечето проучвания оценката на LN включва съставни елементи като редукция на 24-часовата протеинурия или съотношението протеин/креатинин в урината (UPCR) под определени нива, липса на влошаване на бъбречната функция (измерена чрез серумен

креатинин или изчислена скорост на гломерулна филтрация - eGFR), неактивен седимент, липса на нужда от “спасителна” терапия по протокол. Подобрението в бъбречната функция се дефинира като пълен/частичен отговор или липса на отговор. Повечето проучвания определят пълния отговор (Complete renal response/CRR) като редукция на протеинурията под 0.5g/24h и поддържане на бъбречната функция в рамките на $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Частичното бъбречно повлияване (Partial renal response/PRR) се наблюдава при постигане на 50% намаление в стойностите на протеинурията (50% понижаване на UPCR). Ранното намаляване на нивата на протеинурията прогнозира благоприятни дългосрочни резултати (Touma et al, 2011; Parodis et al, 2020).

Пункционната бъбречна биопсия (ПББ) играе ключова роля не само при поставяне на диагнозата LN, но и за последващите терапевтични режими. През последните години се натрупват доказателства, че повторните биопсии помагат в точната оценка на отговора към лечението и определянето на подходящото ниво на имunosупресия. Това се дължи на наличието на несъответствие между рутинната клинична оценка и хистологичните находки - около 30% от пациентите, достигнали пълен клиничен отговор, показват белези на активност при хистологичната оценка (Malvar et al, 2017; Parodis et al, 2020).

Последните постижения в лечението на LN с одобрението на лекарства като Белимумаб или Воклоспорин в комбинация с конвенционална имunosупресия обещава за постигане на по-добри резултати при пациентите с LN (Parodis et al, 2022).

В двугодишното рандомизирано плацебо-контролирано проучване с Белимумаб при лупусен нефрит (BLISS-LN) първичната крайна цел е постигане на първичен отговор за ефикасност от страна на

бъбреците (Primary Efficacy Renal Response/PERR) на 104-та седмица: съотношение протеин/креатинин в урината (UPCR) ≤ 700 mg/g и eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² или липса на спад на eGFR > 20 % в сравнение със стойността преди обострянето (Furie et al, 2020).

В проучването на Воклоспорин при лупусен нефрит (AURORA1) е използвано по-строго определение при протеинурията съотношение на протеин/креатинин в урината (UPCR) ≤ 500 mg/g, с нормална, стабилна бъбречна функция (определена като eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² или без потвърдено намаляване на eGFR от изходно ниво $> 20\%$), в присъствието на устойчива, ниска доза стероиди (не повече от 10 mg за ≥ 3 последователни дни или за ≥ 7 дни общо през седмица 44 до 52) и неполучаващи спасително лекарство за LN (Rovin et al, 2021). Въпреки това нивата на отговор в клиничните изпитвания, довели до одобрението на Белимумаб и Воклоспорин, не надвишава 45%, което подчертава непосредствените нужди в лечението на LN (Parodis et al, 2022).

9. Индекси за оценка на отговор

Индексите Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) и BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA) са широко използвани в клиничните проучвания при СЛЕ за оценка на отговора към лечението. Изборът между тях може да зависи от конкретния дизайн на проучването и неговите цели, все по-често се използват и двата индекса.

9.1. Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)

Индексът на отговор при СЛЕ съчетава компонентите на три различни валидирани инструменти за оценка на активността на СЛЕ, а именно: SELENA-SLE Disease Activity Index SELENA-SLEDAI (в наши дни SLEDAI-2K), British Isles Lupus Assessment

Group (BILAG) 2004 и Physician Global Assessment (PGA). SRI-4 е разработен в отговор на необходимостта от точно определяне на значима промяна в активността на СЛЕ във фаза II клинично проучване с Белimumаб. Индексът на отговор при СЛЕ SRI-4 е сред най-често използваните първични крайни цели в клиничните проучвания при СЛЕ, като за отговор към лечението се счита намаление с ≥ 4 точки на SLEDAI-2K, липса на нова органна локализация А по BILAG или не повече от една нова органна локализация В, както и без влошаване на PGA в сравнение с изходното ниво. По този начин SRI-4 измерва подобрението по отношение на активността на СЛЕ без влошаване в никоя органна система или в цялостното състояние на пациента (Furie et al, 2009).

9.2. BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA) също е базиран на BILAG и е използван като първична крайна цел за първи път в проучването за анти-CD22 Epratuzumab при СЛЕ. За отговор към лечението се счита намаляване на всички изходни скорове BILAG А до поне В и изходни скорове BILAG В до поне С, без влошаване на BILAG в други органни системи, определено като без нов BILAG А скор или без повече от 1 BILAG В скор, без влошаване спрямо изходното ниво на SLEDAI-2K, без влошаване спрямо изходното ниво на активността на лупус по PGA и без включване на нови лекарства. В обобщение, критериите за отговор на BICLA отчитат подобрения в специфичните прояви на заболяването (Wallace et al, 2014).

Оценката на отговор при SRI-4 и BICLA може да се различава. Докато SRI-4 изисква пълен отговор в засегнатите органи и системи, тъй като подобрение се базира главно на SLEDAI-2K, BICLA налага подобрение във всички органи и системи с изходен скор BILAG А и

В, тъй като водещ при BICLA е BILAG-2004 (Furie et al, 2009; Wallace et al, 2014).

10. Индекси за ниска болестна активност и ремисия: Ремисията и ниската болестна активност са основни понятия в т.нар. “treat-to-target” или “лекувай до постигане на целта” стратегия. Макар и свързани двете концепции отразят различни ниво на контрол на болестната активност и предоставят ясни и измерими цели на лечението. Чрез дефинирането на тези понятия и използването им като крайни цели в проучванията е възможно да се оцени ефективността на определени терапевтични режими. За разлика от SRI-4 и BICLA, ремисията и ниската болестна активност се постигат чрез достигане на дадено състояние, а не променя от изходно ниво.

10.1. Definitions Of Remission In SLE (DORIS)

Първоначалните заключения на работната група за изготвяне на консенсус за дефиниция на ремисия при СЛЕ са публикувани през 2016г. Критериите за постигане на ремисия се базират предимно на клинична оценка, а именно клиничен cSLEDAI=0, PGA <0.5 (0–3), доза на кортикостероида преднизолон (или еквивалент) $\leq 5\text{mg}$ /дневно и прием на антималярици и/или имunosупресори и биологични препарати. На този етап в дефиницията за ремисия не се включват перспективата на пациента и оценка на качеството на живот (van Vollenhoven et al, 2021).

10.2. LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) е най-широко валидираният инструмент за оценка на състояние на ниска болестна активност при лупус. Представява по-реалистична и постижима цел на лечение в сравнение с ремисията, дефинирана по DORIS. Съществуват ограничения при точното определяне на състоянието на болестна активност, в това число и състоянието на ниска болестна

активност. LLDAS е базирана на SLEDAI-2K, който не включва тежки прояви на СЛЕ като хемолитична анемия, сърдечно-съдови, белодробни и стомашно-чревни прояви. За да компенсира тези пропуски, LLDAS дефиницията включва допълнително към SLEDAI-2K и PGA, проявите на болестна активност, които не са включени в SLEDAI-2K, настоящото лечение, както и настъпили промени в терапията. Критериите за постигане на LLDAS са SLEDAI-2K ≤ 4 без активност в основни органи и системи (бъбречни, ЦНС, сърдечно-съдови, белодробни прояви, васкулит, треска) и без хемолитична анемия или стомашно-чревни прояви, липса на нова СЛЕ активност в сравнение с предходната оценка, PGA <1 (0–3), доза на кортикостероида преднизолон (или еквивалент) ≤ 7.5 mg/ден и/или добре поносима стандартна имunosупресивна терапия и одобрени биологични препарати (Franklyn et al, 2016). Постигането на LLDAS се свързва с по-малко увреждания при СЛЕ, обостряния и подобро качество на живот, оценено чрез физическия и менталния обобщен скор на SF-36 (Golder et al, 2017; Sharma et al, 2020). LLDAS е валидиран и се използва като крайна цел в множество проучвания (Golder et al, 2019; Oon et al, 2019). В post-hoc анализ на проучването MUSE при Анифролумаб достигането на LLDAS дискриминира между отговорилите на лечението и тези, които не са (Morand et al, 2018).

10.3. Дефиницията за ремисия според SLE-DAS: LLDAS и DORIS не са единствените определения за ниска болестна активност и ремисия. През 2021г. работната група, разработила инструмента за оценка на болестна активност SLE-DAS, извежда и базирана на SLE-DAS дефиниция за ремисия. Diogo Jesus et al. успешно валидират SLE-DAS базираната ремисия, която е и доказано еквивалентна на

DORIS дефиницията за ремисия (Jesus et al, 2021). За постигането на **SLE-DAS базирана ремисия** необходимите условия са:

- $SLE-DAS \leq 2.08$ и
- Текуща доза преднизон (или еквивалент) ≤ 5 mg/дневно

10.4. **LDA (Low disease activity) базирана на SLE-DAS:** През 2022г. Helena Assunção et al. разработват и валидират спрямо LLDAS базирана на SLE-DAS дефиниция за ниска болестна активност LDA, която в процеса на валидиране показва добра дискриминационна способност за идентифициране на пациенти в LDA (Assunção et al, 2022). За постигане на SLE-DAS базирана **ниска болестна активност SLE-DAS LDA** необходими условия са:

- $SLE-DAS \leq 2.48$ и
- Текуща доза преднизон (или еквивалент) ≤ 7.5 mg/дневно

Допълнително са определени SLE-DAS стойности за дефиниране на категории на болестна активност, които имат предимството да не се припокриват:

- лека активност SLE-DAS по-висок от 2.08 и по-нисък или равен на 7.64 ($2.08 < SLE-DAS \leq 7.64$);
- умерена/тежка активност $SLE-DAS > 7.64$

Определението на SLE-DAS за LDA има някои съществени разлики. На първо място се изисква само оценяване на болестната активност и дозата на кортикостероид, без да са необходими данни от предишната оценка и PGA. Второ, системата за оценка при SLE-DAS е подобрена в сравнение със SLEDAI-2K, следователно и SLE-DAS базираната ниска активност (Таблица 3). SLE-DAS позволява ясно диференциация между пациенти в истинска ремисия и тези в ниска болестна активност. Тези разлики дават неоспорими предимства на SLE-DAS базираната LDA не само в рутинната клинична практика, но и при клинични проучвания. В post-hoc

анализ на фаза III клинично проучване с Белимумаб SLE-DAS ремисия и SLE-DAS LDA разграничават активното лечение от плацебо, което доказва възможното (Jesus et al, 2024).

LLDAS	SLE-DAS LDA
SLEDAI-2K ≤ 4	SLE-DAS ≤ 2.48
Без активност от страна на останивните органи и системи (бъбреци, ЦНС, ССС, бял дроб, васкулит, треска) и без хемолитична анемия и стомашно-чревни прояви	
Без нови характеристики на болестна активност на СЛЕ спрямо предходната оценка	
SELENA-SLEDAI PGA (scale 0–3) ≤ 1	
Текуща доза преднизон (или еквивалент) ≤ 7.5 mg/дневно	Текуща доза преднизон (или еквивалент) ≤ 7.5 mg/дневно
Добре поносими стандартни поддържащи дози на имunosупресивни лекарства и одобрени биологични агенти с изключение на медикаменти в процес на клинично изпитване	

Таблица 3: Сравнение на LLDAS и SLE-DAS LDA

*LLDAS: Lupus Low Disease Activity State; LDA: low disease activity

11. Определение за обостряне: През 2011 г. международна работна група създаде дефиниция за обостряне при СЛЕ: “Обострянето при СЛЕ се определя като измеримо увеличение на активността на заболяването в един или в повече органи и системи, включващо нови или влошени клинични признаци и симптоми и/или

лабораторни показатели. Тези промени трябва да се оценят като клинично значими и обикновено налагат промяна на терапията“ (Nikpour et al, 2009). Множество различни валидирани инструменти за оценка обострянния могат да се използват в клиничните проучвания при СЛЕ, включително SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI), SLEDAI-2K (увеличение на резултата ≥ 4 точки) или BILAG 2004 (тежкото обостряне се определя като резултат А в която и да е система, умереното обостряне като два резултата В и лекото обостряне като единичен нов резултат В). Използвайки SLE-DAS, обостряннията се дефинират като увеличение на резултата с $\geq 1,72$ (Saraiva et al, 2023).

12. Оценка на увреда чрез Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)

СЛЕ е хронично заболяване, което изисква доживотна терапия и би могло да доведе до трайно увреждане. Уврежданията при СЛЕ се дефинират като дългосрочни, необратими последствия или усложнения, настъпили в хода на заболяването. За разлика от болестната активност, която включва наличието на активни симптоми и възпаление, увреждането представлява натрупаните структурни и функционални промени, които могат да засегнат различни органи и системи с течение на времето. Настъпилата увреда може да доведе до трайни увреждания и дори инвалидизиране. През 1996г. група от международни експерти с помощта на Америкския колеж по реumatология разработва инструмент за оценка на настъпилите поражения и увреда при СЛЕ. SLICC/SDI определя количествено кумулативните увреждания в различни органи и системи. Всеки елемент в рамките на 12-те

органи и системи се оценява с 0 при липса на увреждане или с 1, когато е налице увреждане, което е продължило най-малко 6 месеца и се счита за необратимо. Общият SDI резултат е сбор от всички индивидуални резултати по органи и системи и може да варира от 0 (без увреда) до теоретичен максимум от 47 (Gladman et al, 1996). Наблюдават се вариации в SDI точкуването от различни клиницисти, както и припокриване между някои елементи на увреда с тези на болестна активност, което води до предизвикателства при разграничаването между активно заболяване и настъпило увреждане. SLICC групата работи върху ревизирана версия на SDI в момента (Johnson et al, 2023).

13. Методи за въздействие върху HRQoL

13.1 Фармакологични: Не съществува специфичен режим на лечение, който да подобрява HRQoL. Лекарите биха могли да приемат, че HRQoL ще се подобри в хода на провежданото лечение на СЛЕ. Наличните данни в литературата обаче не са еднозначни. Например, в проучване в САЩ с 47 пациенти, при които за първи път се провежда лечение с циклофосфамид СУР (29% с LN, 45 с NPSLE, 26% с друго органно ангажиране, налагащо терапия с СУР), високата доза циклофосфамид (50 mg/kg за 4 дни) дава по-добри резултати на 6-тия месец по отношение на общото здравословно и социално функциониране според SF-36 домейните, както и физическото функциониране на 18-тия месец в сравнение с ежемесечното приложение на циклофосфамид в доза 750 mg/m² за период от 6 месеца. В същото проучване за 2 години и половина двете групи показват сходни резултати по отношение на HRQoL (Dussan et al, 2008). В проучването Euro-lupus при сравнение на нискодозовия режим на СУР със стандартния National Institutes of

Health (NIH) протокол на приложение на СУР във висока доза също не е намерена разлика при пациентите с LN в отделните групи (Daleboudt et al, 2011). В друго проучване пък пациентите лекувани с мофетил микофенолат и преднизолон демонстрират по-добро HRQoL от тези на лечение с СУР и преднизолон (Tse et al, 2006). В проучване, в което се използва метотрексат като кортикостероид-съхраняващ агент се наблюдава подобрене в менталния обобщен скор (MCS) на SF-36 в групата, подложена на активно лечение (Fortin et al, 2008). В друго проучване, което сравнява азатиоприн и циклоспорин, няма разлика в HRQoL както в началото, така и на 12-тия месец (Griffiths et al, 2010). Въпреки известните ефекти на антималярините средства (HCQ) по отношение на подобряване на оцеляване и предотвратяване на обострянията не се наблюдава подобрене на HRQoL при група френски пациенти с лупус, при които е изследвана връзката между нивата на HCQ в кръвта и HRQoL (Alarcon et al, 2007; Jolly et al, 2016). В проучване при 277 пациенти със СЛЕ обаче, по-добри резултати при някои домейни на въпросника LupusQoL са открити при пациенти, които употребяват в момента или са употребявали в миналото антималярин (Elera-Fitzcarrald et al, 2018). В проучванията BLISS-52 и 76 на Белимумаб подобрене на умората е наблюдавано от 8-ма седмица нататък (Furie et al, 2011; Navarra et al, 2011). За Ритуксимаб не е доказано, че води до подобрене в HRQoL (оценено с SF-36) в сравнение с плацебо при пациенти с умерен до тежък СЛЕ (Merrill et al, 2010). В проучването TULIP-1 на 365-тия ден 42.7% от пациентите лекувани с Анифролумаб 300мг постигат подобрене по отношение на умората, оценена с FACIT-F. Сходни резултати се наблюдават и при физическата и ментална компонента на SF-36 (Furie et al, 2019).

13.2 Нефармакологични: Наскоро публикуваните препоръки на EULAR за нефармакологичното поведение при пациенти със СЛЕ и прогресивна системна склероза (ПСС) са насочени към подобряване на HRQoL (Parodis et al, 2023). Мета-анализи демонстрират ползите от физически упражнения и психологически интервенции за подобрене на HRQoL. Благоприятните ефекти на физическите упражнения върху HRQoL при пациенти с лупус са демонстрирани в няколко проучвания. Установени са значителни разлики във всички домейни на HRQoL, оценено чрез SF-36, в 6-седмично проучване, включващо аеробни или изотонични упражнения. Физическите упражнения са и доказано метод за подобряване чувството на умора при пациентите със СЛЕ (Liang et al, 2014; O'Dwyer et al, 2017; Wu et al, 2017). Психологическите интервенции пък подобряват тревожността (Zhang et al, 2012). В рандомизирано контролирано 5-месечно проучване, сравняващо когнитивно-поведенческа терапия (CBT) и обичайна терапия при 45 пациенти със СЛЕ в групата, провеждаща CBT, се наблюдава подобрене в множество домейни на SF-36 (Navarrete-Navarrete et al, 2010).

13.3. Shared decision making (SDM) или Споделеното вземане на решения включва гледната точка на пациента за стратегията на лечение, както и оценка на HRQoL и бремето на болестта. Данните сочат, че сред пациентите с ревматологични заболявания HRQoL може да се повлияе от естеството на взаимоотношенията на лекар-пациент и качествена комуникация има отражение върху постигнатите резултати. Ангажирането с перспективата на пациента при взимането на решения води до по-удовлетворяващи резултати. Наблюдавано е, че пациентите, които установяват работещ съюз с техните лекуващи лекари, имат по-добро качество на живот (Beusterien et al, 2013; Georgopoulou et al, 2018).

III. Цел и задачи на дисертационния труд

Цел: Целта на дисертационния труд е да се оцени качество на живот във връзка с болестната активност, настъпилите поражения, клиничните манифестации и провежданата терапия при пациенти със системен лупус еритематозус.

Задачи на дисертационния труд: За постигане целта на дисертационния труд бяха поставени за изпълнение следните няколко задачи:

- 1) Да се оцени качеството на живот (QoL) при пациенти със системен лупус еритематозус (СЛЕ) чрез генеричния въпросник SF-36, лупус-специфичния LupusQoL и въпросника за умората FACIT-F (n=61).
- 2) Да се валидира лупус-специфичния въпросник L-QoL за употреба в България (n=51).
- 3) Да се определи болестната активност със Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K) и Systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS), както и увредата със SLICC Damage Index (SDI) (n=61)
- 4) Да се проучи връзката между болестната активност, настъпила увреда, клинични манифестации и провежданата терапия и QoL на болните със СЛЕ от българската популация
- 5) Да се оцени валидността на резултатите, получени с новия калкулатор за болестна активност SLE-DAS като се сравнят с резултатите за болестната активност, получени със SLEDAI-2K
- 6) Да се проучи т.нар. концепцията „treat-to-target” (T2T) или „лечение до постигане на целта“ при пациенти със СЛЕ от българската популация чрез определяне на готовността и желанието им да участват в T2T в хода на международно проучване при пациентите със СЛЕ от различни европейски държави (n=863)

IV. Материали и методи

1. Подбор на болни и основни групи пациенти

В настоящото проучване бяха изследвани общо 975 пациенти със СЛЕ, от които 344 са българските пациентите със СЛЕ, разпределени в три групи за съответните времеви периоди:

Подгрупи пациенти:

В зависимост от особеностите на клиничното изпитване пациентите със СЛЕ (n=344/975) са разделени в три групи:

Група I: Проучване на връзката между болестната активност, настъпила увреда, провеждана терапия и QoL (n=61) за периода 2019г. - 2020г.

Група II: Да се валидират нови PROs L-QoL (n=51) за периода 2020г.- 2021г.

Група III: “Treat-to-target” (T2T) при СЛЕ (n=232/863) за периода 2021г. - 2022г.

С оглед на по-точно отдиференциране на качеството на живот при пациентите със СЛЕ е използване контролна група от пациентите с ревматоиден артрит (n=51).

Критерии за включване на пациентите:

- Пациенти с поставена диагноза СЛЕ въз основа на ревизираните критерии за класификация на СЛЕ на Американския колеж по ревматология (ACR), в група III: самодекларирана диагноза СЛЕ
- Пациенти ≥ 18 години, мъже и жени
- Подписано информирано съгласие на български език

Дизайн на проучването: Крос-секционно проучване. Събрани са данни за демографските характеристики, показатели, оценяващи болестната активност и качеството на живот на пациентите, както и резултати от значими за заболяването лабораторни и имунологични изследвания, терапевтичен режим.

Пациентите със СЛЕ в група I и II са избрани на случаен принцип при рутинните си прегледи в Клиниката по ревматология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Медицински университет – София.

За оценка на T2T в група III е съставен въпросник на немски, състоящ се от 13 въпроса относно T2T. Оригиналната версия на въпросника на немски език е преведена на български език. Анкетата е разпространена сред членовете на пациентските организации в Нидерландия (NL), Австрия (AU), Германия (GE) и България (BG) чрез бюлетин (GE, AU и BG), лична покана (NL) и затворена социална група (BG).

Всички процедури, извършени в изследванията, са в съответствие със стандартите на Комисията по етика за медицински научни изследвания върху хора към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, референтен номер на одобрение № 3/06.10.2020 г.

2. Методи:

При изпълнение на задачите бяха използвани следните методи и подходи:

I. Клиничен метод: Метод за установяване на здравословното състояние на пациентите.

1. Анамнеза
2. Физикален преглед
3. Лабораторни и имунологични изследвания

Лабораторните изследвания са извършени в Клинична лаборатория към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” и включват изследване на пълна кръвна картина, скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), биохимични изследвания (креатинин, чернодробни ензими, пикочна киселина, урея), изследване на урина.

Имунологичните изследвания са извършени съответно в Лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” и включват антинуклеарни антитела (Antinuclear antibodies - ANA), антитела срещу двойноверижна ДНК (анти-dsDNA), С3 и С4 фракции от системата на комплемента.

II. Метод за оценка на качеството на живот на пациентите със СЛЕ:

1. Генеричен въпросник SF-36v2 (Short Form Health Survey Version 2 SF-36v2): Състои от 36 въпроса, оценяващи качеството на живот в 8 домейна. Всеки въпрос се оценява със скала от 0 до 100. Колкото по-нисък е резултатът, толкова по-лошо е качеството на живот. Допълнително се отчитат 2 компонента: Physical Component Summary (PCS) и Mental Component Summary (MCS). Въпросникът е използван с разрешението на авторите. За пресмятането на резултатите е използван лицензиран калкулатор (приложение 1).

2. Лупус-специфичен въпросник LupusQoL: Състои се от 34 въпроса, разпределени в 8 домейна. Всеки въпрос се оценява със скала от 0 до 100. Колкото по-нисък е резултатът, толкова по-лошо е качеството на живот. Въпросникът е използван с разрешението на авторите (приложение 2).

3. Въпросник за умората FACIT-F: Състои от 13 въпроса, измерващи нивото на умората, докладвана от пациентите, както и нейното въздействие върху ежедневните дейности и функционален

капацитет. Колкото по-висок е общият резултат, толкова по-ниско е нивото на умора, следователно по-добро HRQoL. Въпросникът е използван с разрешението на авторите (приложение 3).

III. Метод за валидиране на въпросник лупус-специфичния въпросник Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL)

L-QoL включва 25 въпроса, даващи обобщена оценка за ефектите на СЛЕ и провежданото лечение върху QoL. На всеки въпрос се отговаря с вярно/невярно, резултатите варират от 0 до 25, като по-високият резултат говори за по-влошено QoL.

Спазени са всички задължителни стъпки. Валидирането е проведено след контакт с авторите на оригиналния въпросник от Galen Research и получено разрешение за ползване. Разработването на нова езикова версия на L-QoL на български се състои от три етапа: превод, полеви тестове и оценка на психометричните свойства.

1. Превод: При превода на британската английска версия на L-QoL на български стандартната методология е променена поради пандемията от COVID. Преводът на въпросника включва два етапа. Първоначално изследовател на Galen Research провежда интервю с експертен български лингвист, който владее английски език, за да направи първоначален превод на въпросника, който се фокусира върху концептуалната, а не върху езиковата еквивалентност. Впоследствие са проведени индивидуални интервюта с едноезични лица, говорещи български език, с по-ниско ниво на образование (до средно образование). Тяхната роля е да определят дали инструкции

и текста на новопреведения въпросник са разбираеми и приемливи, на общодостъпен, ежедневен език, дали има необходимост от промени на израза или избора на думи.

2. Когнитивни дебрифинг интервюта: Провеждат се полуструктурирани когнитивни дебрифинг интервюта (Cognitive debriefing interviews - CDIs) с 10 участници с поставена диагноза СЛЕ, за да се тества валидността и съдържанието. Интервютата са проведени лично, интервюто включва конкретни въпроси, произтичащи от превода и предходните интервюта. Всички участници попълват въпросника в присъствието на интервюиращ, който отбелязва всякакви затруднения или колебания. Участниците също са поканени да коментират дали съдържанието и превода са приложими, уместни и изчерпателни, дали някои важни аспекти са останали необхванати. И накрая пациентите са помолени да посочат най-подходящият превод за твърденията с две или повече алтернативи, за които е взето решение за най-подходящата дума или фраза за предаване на конкретното значение.

3. Психометрична оценка: Психометрично валидиране се състои от попълване на въпросници при две визити, с приблизително 14 дни помежду. Целта е да се оценят психометричните свойства (надеждност и валидност) на L-QoL. При първата визита участниците попълват и въпросник за сравнение SF-36. Събират се съответните демографски и клинични данни, на всеки участник е даден идентификационен номер, за да се гарантира анонимност.

IV. Методи за оценка на болестната активност и настъпили поражения при СЛЕ

1. Оценка чрез SLEDAI-2K
2. Оценка чрез SLE-DAS (<https://SLEDAS.eu>)
3. Дефиниране на ниска болестна активност чрез SLE-DAS
За постигане на SLE-DAS базирана ниска болестна активност (low disease activity) SLE-DAS LDA са необходими 2 условия:
 - $SLE-DAS \leq 2.48$ и
 - Текуща доза преднизон (или еквивалент) ≤ 7.5 mg/дневно
4. Оценка на настъпили поражения чрез Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)

V. Статистически метод:

Данните са въведени на Microsoft Office Excel и обработени със статистически пакет IBM SPSS Statistics 26.

За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано $p < 0.05$.

Приложени са следните статистически методи:

1. Описателна (дескриптивна) статистика: Честоти - проценти (%), брой (n); Средна стойност (Mean), стандартно отклонение (SD), меадиана, интерквартилен диапазон (IQR), минимум, максимум.

2. Корелационен анализ: Въз основа на извършените емпирични изследвания и последващата обработка на резултатите от тях е генерирана база данни, на основата на която ще се изследва влиянието на отделните фактори върху качеството на живота. Според разполагаемата информация и скалата по която са представени данните са използвани различни статистически методи за анализ на връзки и зависимости. Когато факторът и резултатът са представени по силна скала (интервална скала, при която

представянето е с число и мерна единица) се прилага корелационен анализ, при който се изчислява корелационен коефициент на Pearson, коефициент на детерминация, извършва се проверка на статистическата значимост на параметрите на регресионното уравнение, като приоритетно е наличието на статистически значим регресионен коефициент при равнище на значимост $p\text{-value} < 0.05$. Графичното представяне на зависимостите при силни скали се извършва посредством корелационно поле. При изследването на факторни влияния най-често се използват линейните регресионни модели. Корелационните коефициенти са в границите между -1 и +1. Когато корелационният коефициент е положително число, това означава, че е налице права или положителна зависимост, при която има еднопосочно изменение на фактора и резултата – нарастването на фактора води до нарастване на резултата или намаляването на фактора води до намаляване на резултата. Ако корелационният коефициент е отрицателно число, то зависимостта е обратна или отрицателна – налице е разнопосочно изменение на фактора и резултата, т.е. нарастването на фактора води до намаляване на резултата или обратното намаляването на фактора води до нарастване на резултата. Корелационните коефициенти се тълкуват по следната скала:

- 0 липсва зависимост
- от 0 до ± 0.3 слаба зависимост;
- от ± 0.3 до ± 0.5 е умерена зависимост;
- от ± 0.5 до ± 0.7 е значителна зависимост;
- от ± 0.7 до ± 0.9 е силна зависимост;
- от ± 0.9 до ± 1 е много силна зависимост;
- ± 1 пълна или функционална зависимост.

Регресионният коефициент показва средно с колко единици се изменя резултативната (зависимата) променлива при промяна на факторната променлива с единица.

3. Дисперсионен анализ: Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA), който дава възможност да се установи дали влиянието на едно явление-фактор върху друго явление-резултат е съществено (значимо) или не. Дефинират се нулева и алтернативна хипотеза, а основание за определяне значимостта на въздействието и наличието на зависимост между фактора и резултата се сравняват емпиричната и теоретичната стойност на F- критерия на Фишер. Ако $F_{EM} > F_T$, нулевата хипотеза се отхвърля, а влиянието на изследвания фактор е значимо.

Ако резултатите от дисперсионния анализ покажат наличие на статистически значима зависимост между изследваните фактори, представени по дихотомната скала и резултативната (зависимата) променлива, тогава се пристъпва към корелационен анализ.

4. Проверка на хипотеза относно разлика на средни величини:

За да се установи дали различието в средните стойности на индикаторите, използвани за измерване качеството на живот, като изследваните фактори са представени по дихотомната скала, като целта е да се установи дали различието в средните показатели за двете извадки е закономерно и породено от наличието на този фактор в изследваните лица или е случайно и не зависи от този фактор. Извършва се проверка на хипотеза за разлика между средните величини посредством t - критерия на Стюдънт, като сравняваните съвкупности (извадки) са с различен обем – като

първата е означена n_1 и се отнася за дихотомния фактор, означен с 0, а с n_2 съвкупността (извадката) за лицата на които определението на дихотомния признак е 1. Нулевата хипотеза ще гласи, че разликата между средните на двете извадки е случайна и се записва $H_0 : \bar{x}_1 = \bar{x}_2$, а алтернативната хипотеза гласи, че разликата между двете средни не е случайна $H_1 : \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$, т.е. тя е статистически значима и е породена от действието на изследвания фактор, представен по дихотомната скала с означения 0 и 1. Ако $t_{EM} > t_T$ нулевата хипотеза се отхвърля и се приема алтернативната хипотеза, че между средните величини на показателя в двете извадки има разлики и тя е статистически значима, не е случайна, т.е. породена е от действието на изследвания фактор, който е в основата на разграничаването на двете съвкупности (извадки).

Проверката на хипотези е извършена относно различията в средните стойности за двете извадки за всички наблюдавани показатели.

В процеса на валидирането на новата езикова версия на L-QoL са използвани допълнително следните статистически методи:

5. Вътрешната съгласуваност (Internal consistency): оценена чрез алфа-коефициента на Cronbach. Вътрешната съгласуваност измерва колко тясно концептуално свързани са набор от предмети. Ниска степен на алфа-коефициента ($\alpha < 0.7$) предполага, че не са достатъчно взаимосвързани.

6. Повторното използване на един и същ тест (test-retest reliability) оценява възпроизводимост във времето при стабилни условия. Резултатите са оценени с помощта на коефициентите на

рангова корелация на Spearman. Необходима е минимална стойност от 0.85, за да се докаже ниско ниво на произволна грешка.

7. Конструктивната валидност е изследвана чрез установяване на конвергентната валидност и валидността на известната група. Конвергентната валидност се определя чрез оценка на нивото на асоциация между резултатите от L-QoL и сравнителния въпросник SF-36. За разлика от L-QoL по-висок резултат за SF-36 показва по-добро здравословно състояние. Корелациите между L-QoL и SF-36 са изчислени с помощта на коефициентите на рангова корелация на Spearman. Допълнително се изчисляват т. нар. “floor / ceiling” ефекти или процента от участници, които са отбелязали минимум и максимум.

Валидността на известната група се оценява чрез тестване на способността на даден инструмент да прави разлика между групи от хора, които се различават според известен фактор. Използваните фактори са възприеманото от пациента общо здравословно състояние, тежест и обостряне на заболяването. Използвани са непараметрични статистически тестове за независими проби (U тест на Mann-Whitney).

IV. Резултати:

1. Оценка на качеството на живот на пациентите със СЛЕ в група I чрез генеричен въпросник SF-36v2, лупус-специфичен въпросник LupusQoL и въпросник за умората FACIT-F

Демографски характеристики: В крос-секционното изследване на група I (за периода 2019-2020г.) са включени 61 пациента (n=61), от които 59 жени (96.7%) и 2 мъже (3.3%). Средната възраст на участниците е 41.23 (SD ±10.562). Средната давност на СЛЕ е 9.31 (SD ±8.34). Подробните демографски данни на пациентите са представени в Таблица 4.

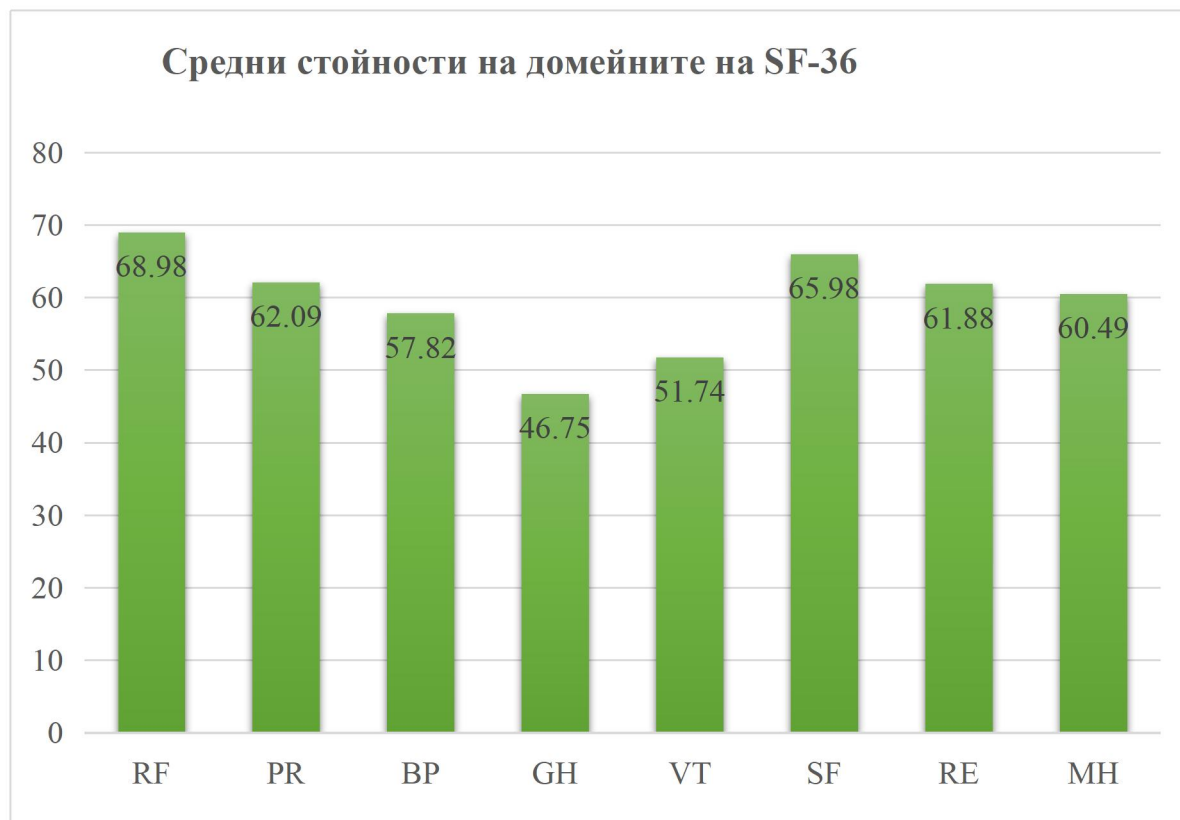
Сред анкетираните пациенти 14.8% (n=9) възприетмат общото си здравословно състояние като отлично или много добро, 24.6% (n=15) като добро, 47.5% (n=29) като средно и 8% (n=13.1) като лошо. 19.7% (n=12) съобщават за фамилна обремененост за ревматологични заболявания. Сред жените (n=59) 63.9% (n=39) имат успешно реализирана бременност, а 18.6% (n=11) имат анамнеза за спонтанен аборт.

Оценката на качеството на живот чрез генеричния въпросник SF-36v2 (Short Form Health Survey Version 2) показва, че всички домейни на SF-36 са засегнати, най-вече общото здраве GH 46.75 (SD ±21.21), следвано от жизнеността (VT) 51.74 (SD±24.89) и физическата болка (BP) 57.82 (SD ±30.28). В изследваната популация от група I са понижени и обобщените скорове PCS и MCS. Данните са представени подробно на фигури 2 и 3.

Също така всички домейни на лупус-специфичния LupusQoL са засегнати, най-вече интимните връзки 54.91 (SD±37.79), следвани от тежест за другите 58.33 (SD±31.95) и външния вид 60.33 (SD±25.78). Данните са представени подробно на фигура 4.

Възраст (години)		
Mean (SD)	41.23 (\pm 10.56)	
Range (Minimum - Maximum)	18-65	
Median (IQR)	40 (33-49.5)	
Давност на СЛЕ (години)		
Mean (SD)	9.31 (\pm 8.34)	
Range (Minimum - Maximum)	0-37	
Median (IQR)	6 (2-15)	
Пол	n	%
Мъже	2	3.3
Жени	59	96.7
Семеен статус		
Необвързан/а	11	18
Омъжена/ женен/семеини начала	41	67.2
Разведен/а, разведен/а	7	11.5
Вдовец/вдовица	2	3.3
Трудов статус		
Пълно работно време	39	63.9
Непълно работно време	4	6.6
Пенсионер	7	11.5
Дълъг отпуск поради болест	5	8.2
Безработен/на	3	4.9
Студент/ка	2	3.3
Майчинство	1	1.6

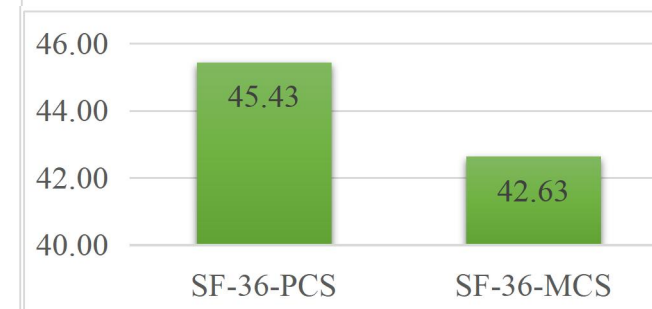
Таблица 4: Демографски характеристики на пациентите в група I (n=61)



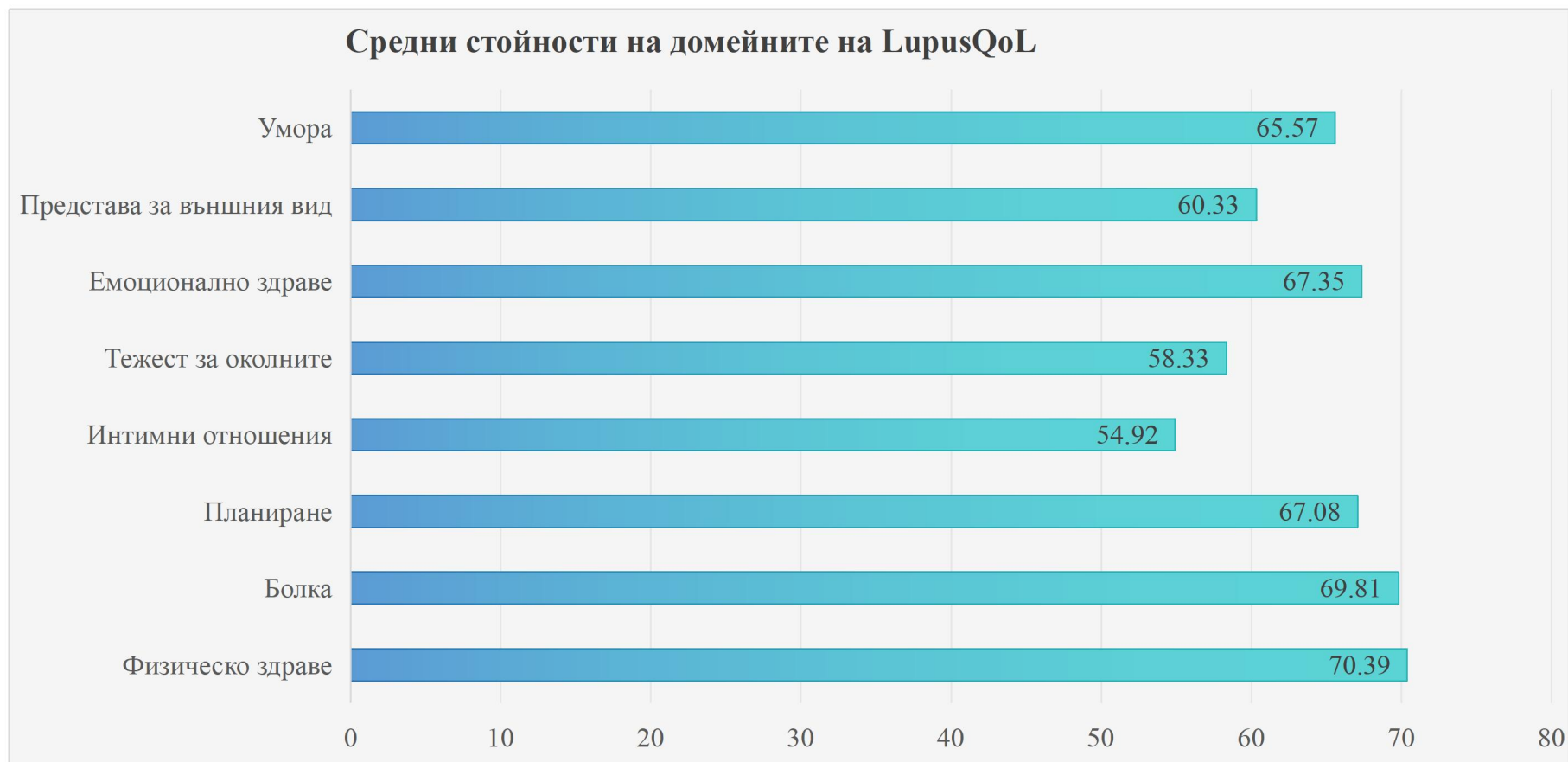
Фиг. 2

n=61 *По-високите стойности показват по-добро HRQoL

Physical functioning (PF): Физическо функциониране; Role physical (RP): Ограничения в дейностите, дължащи се на физически проблеми; Bodily pain (BP): Физическа болка; General health (GH): Общо здраве; Vitality (VT): Жизненост; Social functioning (SF): Социално функционирае; Role emotional (RE): Ограничения в дейностите, дължащи се на емоционални проблеми; Mental health (MH): Ментално здраве; Physical Component Summary (PCS) scores: физически обобщен скор; Mental Component Summary (MCS): ментален обобщен скор.



Фиг. 3



Фиг. 4

n=61 *По-високите стойности показват по-добро HRQoL

Physical health (PH) Физическо здраве, Pain Болка, Planing Планиране, Intimate relationships (IR) Интимни отношения, Burden to others (BO) Тежест за околните, Emotional Health (EH) Емоционално здраве, Body image (BI) Представа за външния вид, Fatigue Умора

При анализ на сравнимите домейни на двата въпросника SF-36 и LupusQoL показват добра корелация (Таблица 5):

SF-36		LupusQoL		r (p value)
RF	68.98 ±28.10	PH	70.39 ±23.28	0.84 (p<0.0001)
MH	60.49 ±22.29	EH	67.35 ±24.52	0.73 (p<0.0001)
BP	57.82 ±30.28	Болка	69.81 ±25.73	0.74 (p<0.0001)
VT	51.74 ±24.89	Умора	65.57 ±25.78	0.83 (p<0.0001)

Таблица 5: Дескриптивна статистика и корелация между сравнимите домейни на SF-36 и LupusQoL

* SF-36 домейни: Physical functioning (PF): Физическо функциониране; Mental health (MH): Ментално здраве; Bodily pain (BP): Физическа болка; Vitality (VT): Жизненост; LupusQoL домейни: Physical health (PH) Физическо здраве, Emotional Health (EH) Емоционално здраве, Pain Болка, Fatigue Умора;

В изследваната популация средният резултат на FACIT-Fatigue е 33.57 (SD±13.19; Range 48; Min-Max 4–52). Съществува силна корелация между нивата на умора, оценени с FACIT-F, и менталното благополучие MCS (r=0.79) и физическо благополучие PCS (r=0.70) на SF-36 (p<0.0001) (таблица 6).

SF-36		FACIT-F	r (p value)
MCS	42.63 ±12.22	33.57 ±13.19	0.79 (p<0.0001)
PCS	45.43 ±9.79		0.70 (p<0.0001)

Таблица 6: Дескриптивна статистика и корелация между обобщените скорове на SF-36 и FACIT-F

*SF-36 домейни: MCS Mental Component Summary Ментален обобщен скор; PCS Physical Component Summary Физически обобщен скор;

2. Оценка на болестната активност. Връзка между болестната активност и HRQoL на болните със СЛЕ в група I (n=61)

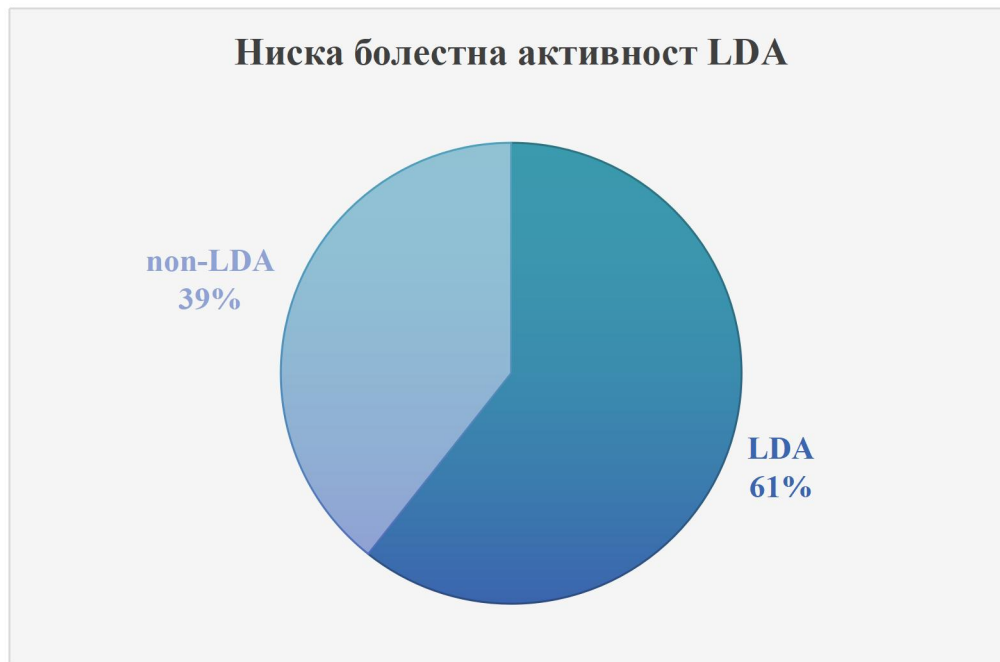
При изследването на болестна активност на кохортата са използвани индексите на болестна активност SLE disease activity index 2000 (SLEDAI-2K) и SLE-DAS.

При стратифициране на пациентите спрямо нивото на болестната активност, оценена чрез SLEDAI-2K, се установи, че 23% (n=14) са в ремисия, 60.7% (n=37) са лека активност (SLEDAI в диапазона 1-5), 14.8% (n=9) са с умерена активност (SLEDAI 6-10), а 1.6% са с висока активност (Фиг. 5).



Фиг. 5: Болестна активност в група I (n=61)

Според базирана на SLE-DAS дефиниция за ниска болестна активност LDA (SLE-DAS \leq 2.48 и текуща доза преднизон/или еквивалент) \leq 7.5 mg/дневно) 60.7% от пациентите (n=37) са в състояние на ниска болестна активност, а останалите 39.3 (n=24) не са (Фигура 6).



Фиг. 6: Ниска болестна активност LDA в група I (n=61)

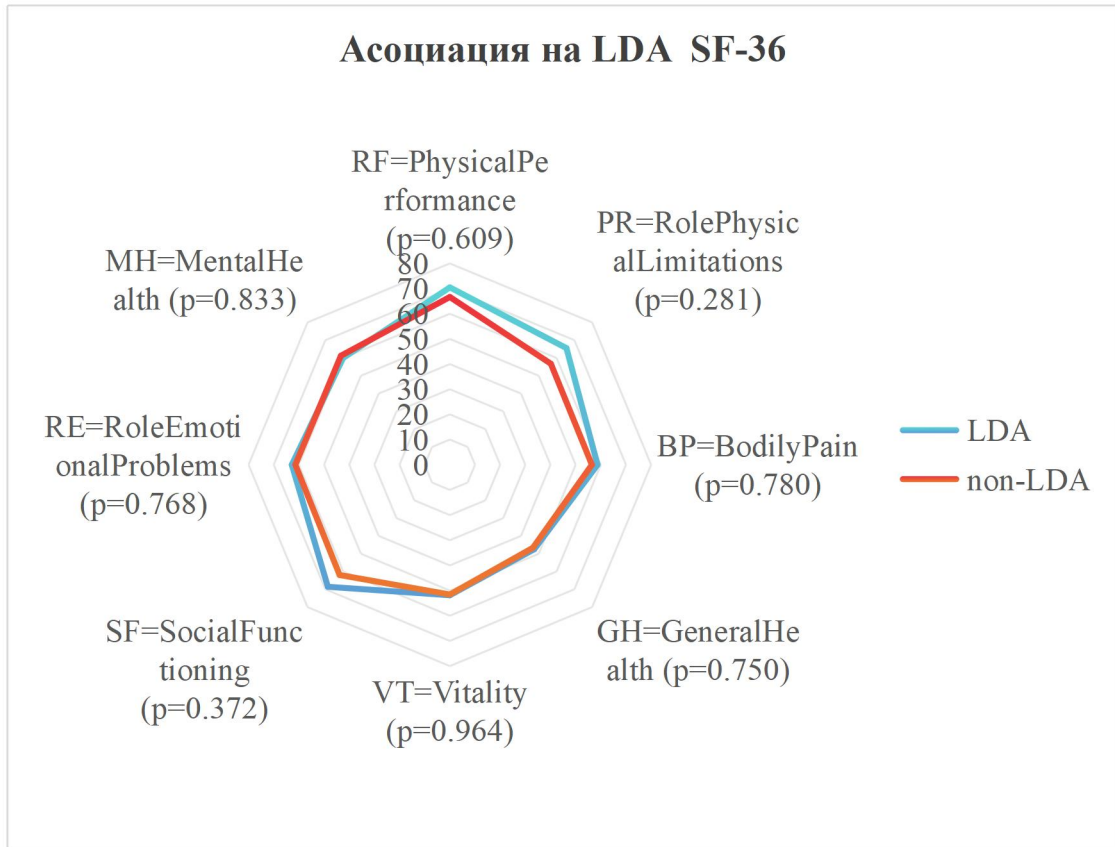
Връзката между ниската болестна активност (LDA) и HRQoL е от изключително значение, тъй като данните в специализираната литература по въпроса не са еднозначни.

Целта е да се установи дали различието в средните стойности на въпросниците за качеството на живот SF-36 и LupusQoL в двете извадки (пациенти в състояние на LDA n=37 и пациенти извън LDA n=24) е закономерно и породено от наличието на фактора ниска болестна активност.

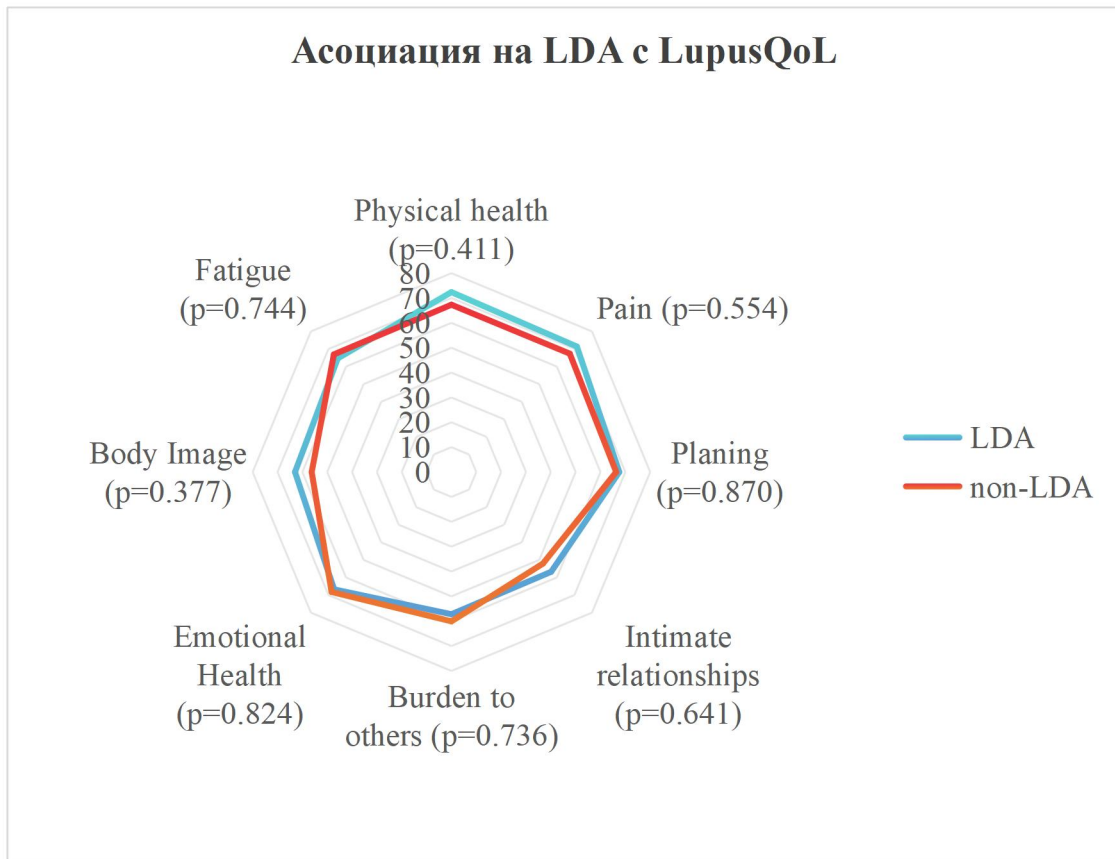
Анализът показва липса на статистически значима зависимост между ниската болестна активност (LDA) и качеството на живот (HRQoL), оценено както с генеричния въпросник SF-36, така и с лупус-специфичния въпросник LupusQoL (Таблица 7; Фигура 7 и 8).

	LDA	Mean	Std. Deviation	P-value
SF-36				
Physical functioning (PF)	LDA	70.48	28.03	0.609
	Non-LDA	66.66	28.65	
Role physical (RP)	LDA	65.54	30.81	0.281
	Non-LDA	56.77	30.72	
Bodily pain (BP)	LDA	58.70	29.02	0.780
	Non-LDA	56.46	32.73	
General health (GH)	LDA	47.46	19.58	0.750
	Non-LDA	46.67	23.91	
Vitality (VT)	LDA	51.85	23.47	0.964
	Non-LDA	51.56	27.47	
Social functioning (SF)	LDA	68.58	25.10	0.372
	Non-LDA	61.97	32.02	
Role emotional (RE)	LDA	62.83	32.01	0.768
	Non-LDA	61.41	29.81	
Mental health (MH)	LDA	60.00	20.27	0.833
	Non-LDA	61.25	25.54	
PCS	LDA	46.28	9.78	0.405
	Non-LDA	44.12	9.87	
MCS	LDA	42.64	11.64	0.990
	Non-LDA	42.60	13.33	
LupusQoL				
Physical health Физическо здраве	LDA	72.38	20.16	0.411
	Non-LDA	67.31	27.59	
Pain Болка	LDA	71.39	25.11	0.554
	Non-LDA	67.36	27.02	
Planing Планиране	LDA	67.56	28.58	0.870
	Non-LDA	66.31	29.53	
Intimate relationships Интимни отношения	LDA	56.75	38.02	0.641
	Non-LDA	52.08	38.06	
Burden to others Тежест за околните	LDA	57.20	32.10	0.736
	Non-LDA	60.06	32.31	
Emotional Health Емоционално здраве	LDA	66.77	22.85	0.824
	Non-LDA	68.22	27.38	
Body Image Представа за външния вид	LDA	62.97	27.11	0.377
	Non-LDA	56.25	31.25	
Fatigue Умора	LDA	64.69	26.40	0.744
	Non-LDA	66.92	25.30	

Таблица 7: Асоциация между LDA и HRQoL;



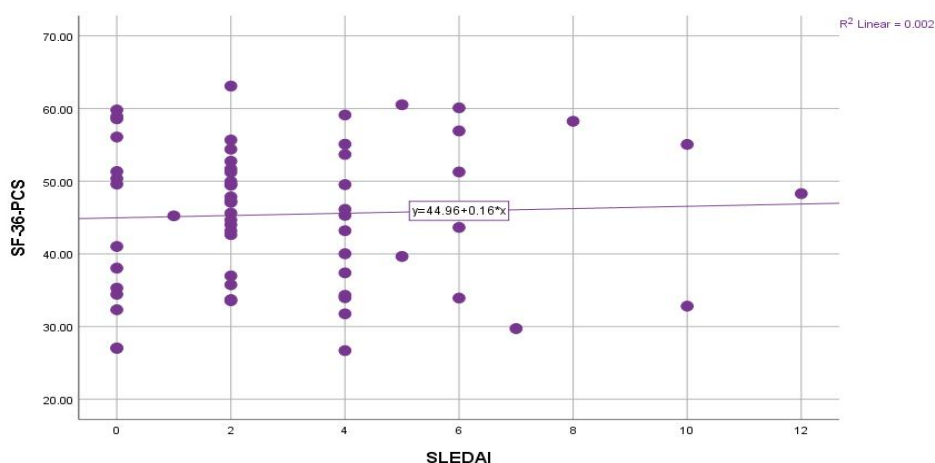
Фиг. 7: Асоциация между LDA и HRQoL, оцененос SF-36 (n=61)



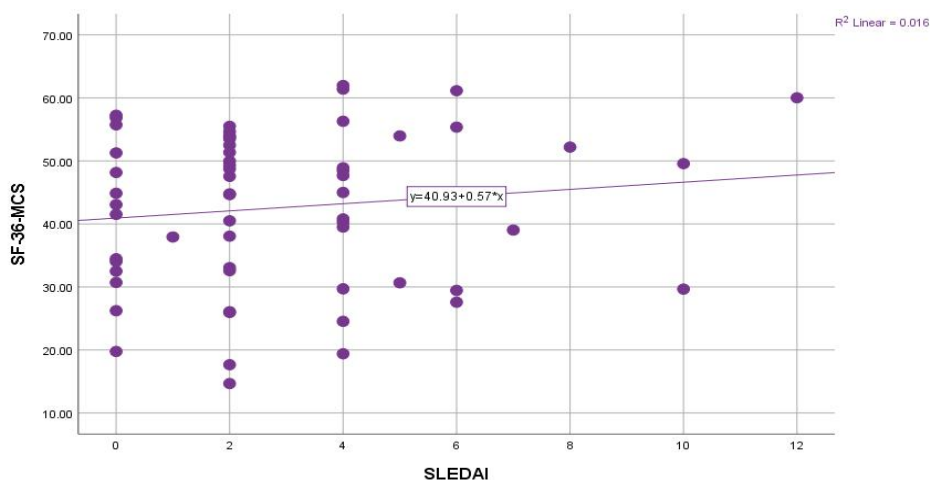
Фиг. 8: Асоциация между LDA и HRQoL, оценено с LupusQoL (n=61)

*статистическа значимост при $p < 0.05$

Факторни влияния на болестната активност, оценена със SLEDAI-2K, върху домейните на SF-36: Резултатите от анализа показват, че зависимост между SLEDAI-2K и обобщените скорове PCS и MCS на SF-36 липсва или е много слаба: коефициентът на корелация е $r=0.444$, съответно $r=0.126$, а коефициентът на детерминация е $R^2=0.002$, съответно $R^2=0.016$. Това означава, че болестната активност няма влияние, тъй като само 0.2%/1.6% от вариацията на PCS/MCS е породена от вариацията на SLEDAI, а 99.8%/98.4% от вариацията е породена от действието на други фактори, които не са включени в модела. Моделът не е адекватен и сигнификантен: $p=0.738/p=0.334 > 0.05$ (Фиг. 9 и 10). Резултатите по отношение на останалите домейни са сходни и са отразени в таблица 8.



Фиг 9: Асоциация на болестната активност и PCS на SF-36



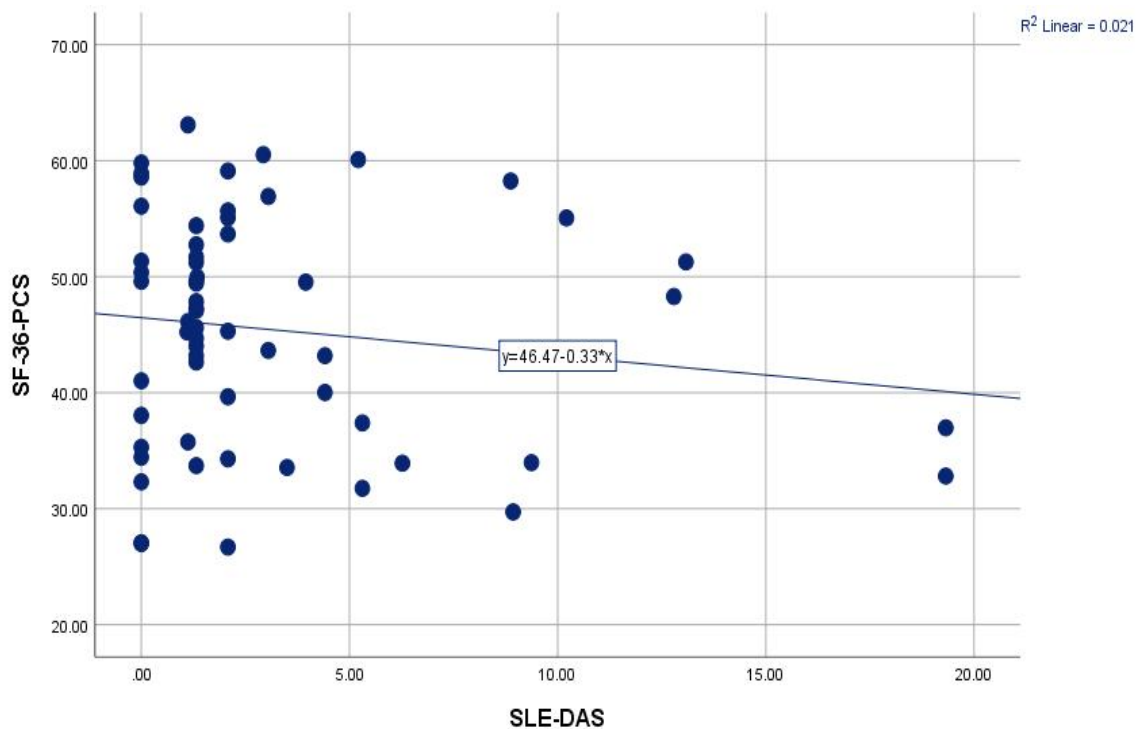
Фиг. 10: Асоциация на болестната активност и MCS на SF-36

SF-36	R корелационен коэффициент	R Square коэффициент на детерминация	Adjusted R Square	Std. Error of Estimate	B регресионен коэффициент	Coefficients Std Error	p-value	Доверителен интервал	
RF=PhysicalPerformance	0.044	0.002	0.015	28.31	0.460	1.355	0.735	-2.250	3.171
PR=RolePhysicalLimitations	0.004	0.0001	0.017	31.08	0.420	1.487	0.978	-2.934	3.018
BP=BodilyPain	0.084	0.007	0.010	30.43	0.938	1.456	0.522	-1.976	3.851
GH=GeneralHealth	0.147	0.022	0.005	21.16	1.155	1.012	0.259	-0.871	3.181
VT=Vitality	0.173	0.030	0.013	24.73	1.592	1.183	0.184	-0.776	3.959
SF=SocialFunctioning	0.034	0.001	0.016	28.18	0.351	1.348	0.795	-2.346	3.049
RE=RoleEmotionalProblems	0.037	0.001	0.016	31.17	0.428	1.491	0.775	-2.557	3.412
MH=MentalHealth	0.173	0.030	0.014	22.14	1.431	1.059	0.182	-0.689	3.551
SF-36-PCS	0.044	0.002	0.015	9.86	0.158	0.472	0.738	-0.786	1.103
SF-36-MCS	0.126	0.016	0.001	12.23	0.570	0.585	0.334	-0.601	1.741

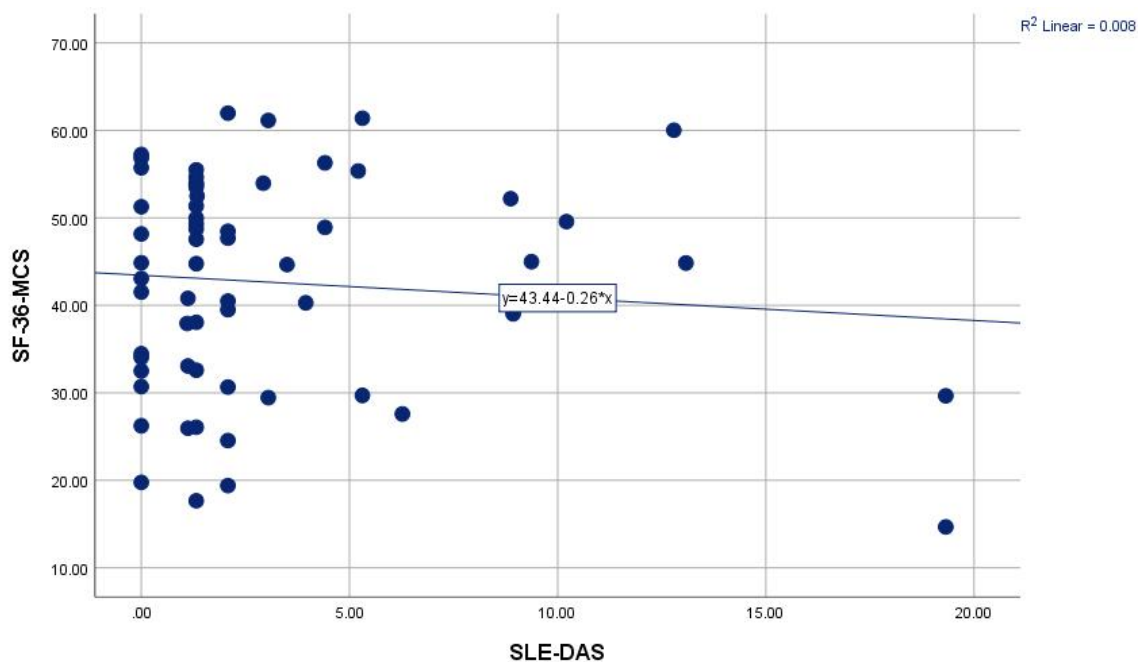
Таблица 8: Асоциация на болестната активност с домейните на SF-36

*Регресионният коефициент не е статистически значим при $p > 0.05$. $R^2 = 25\% \rightarrow K^2 = 75\%$

Резултатите за болестната активност, оценена със SLE-DAS, са сходни и са представени на фиг. 11 и 12 .



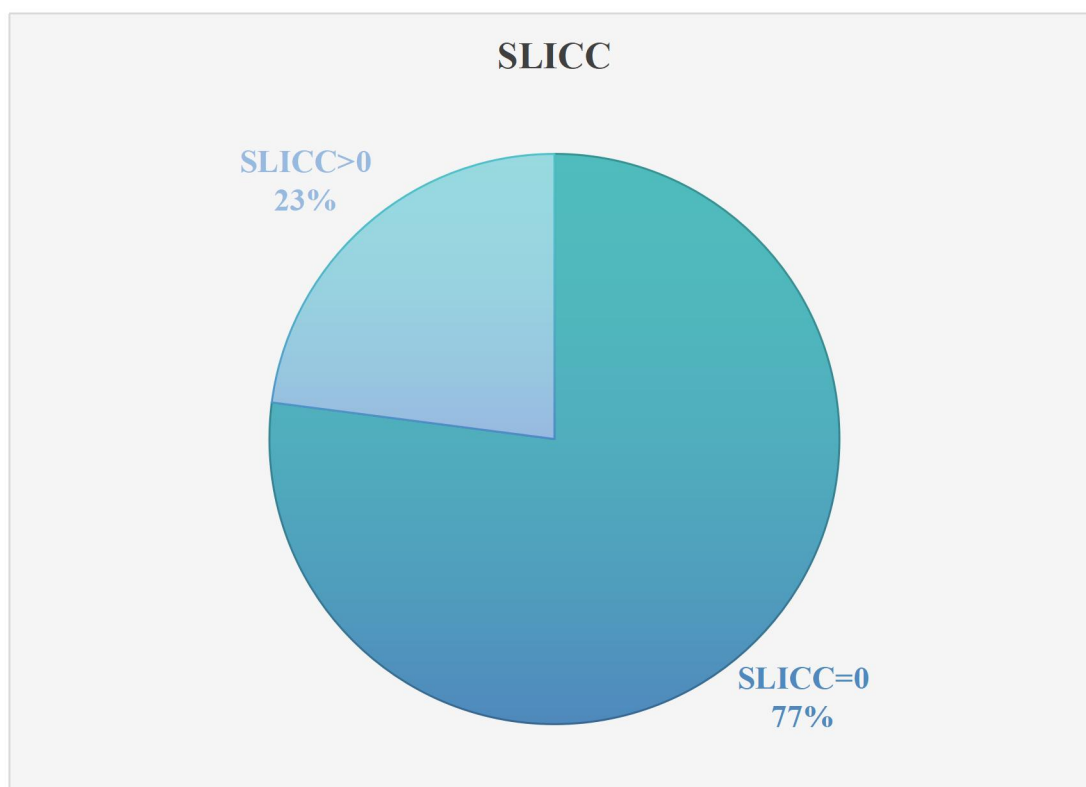
Фиг. 11: Асоциация на болестната активност, оценена със SLE-DAS, и PCS на SF-36



Фиг. 12: Асоциация на болестната активност, оценена със SLE-DAS, и MCS на SF-36 *Регресионният коефициент не е статистически значим при $p > 0.05$. $R^2 = 25\% \rightarrow K^2 = 75\%$

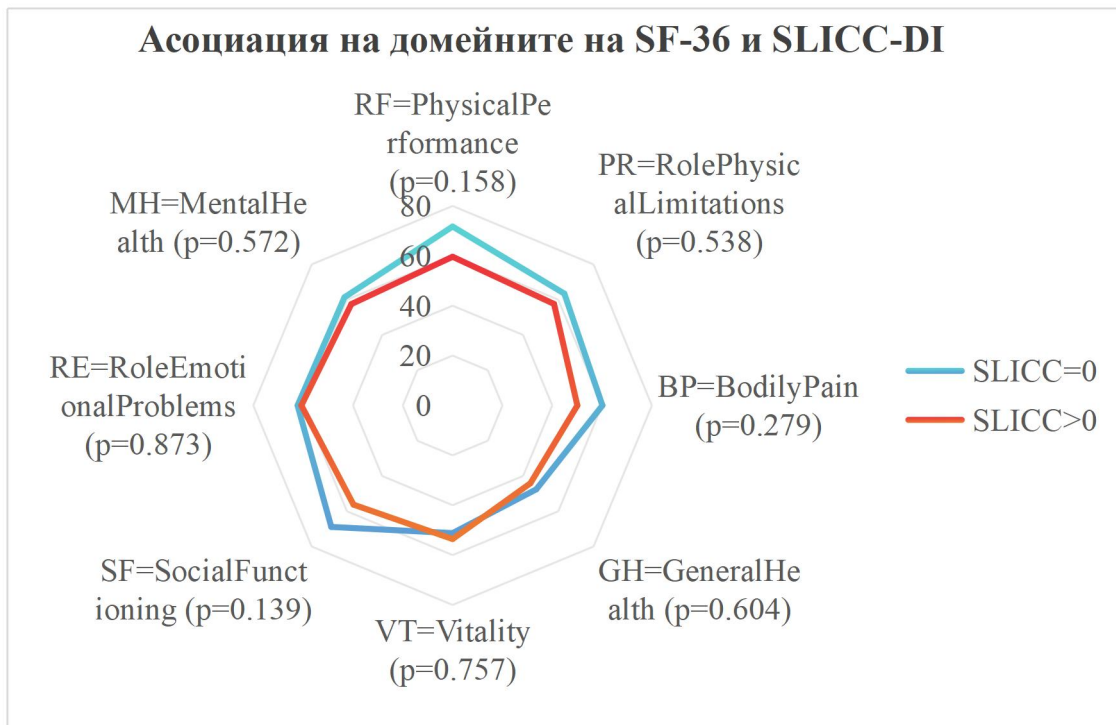
3. Оценка на увредата. Връзка между настъпила увреда и HRQoL

По отношение на увредата 77% (n=47) са със SLICC-DI=0, а 23% (n=14) със SLICC-DI>0 (Фиг. 13).



Фиг. 13: Наличие на увреда, оценена със SLICC-DI, в група I (n=61)

По сходен начин анализът показва липса на статистически значима зависимост между увредата, оценена чрез SLICC-DI, и HRQoL, оценено както с генеричния въпросник SF-36, така и с лупус-специфичния въпросник LupusQoL (Фиг. 14 и 15).



Фиг. 14: Асоциация между увредата и HRQoL, оценено с SF-36

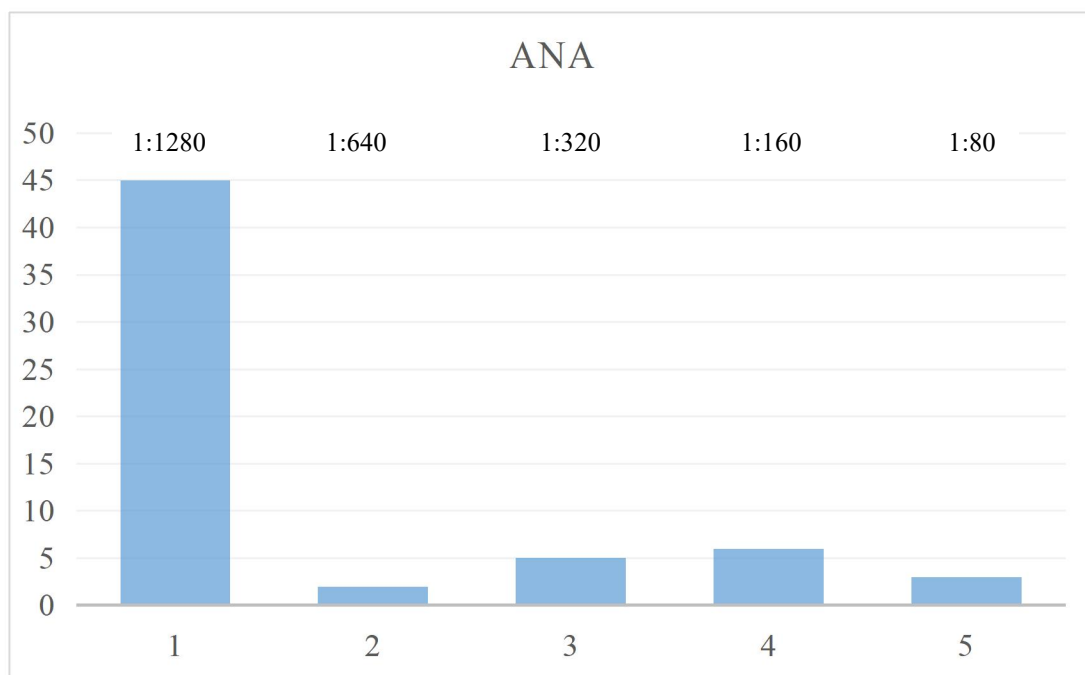


Фиг. 15: Асоциация между увредата и HRQoL, оценено с LupusQoL

*статистическа значимост при $p < 0.05$

4. Връзката между клинични манифестациите и HRQoL

4.1. Имунологична активност: По отношение на имунологичната активност 95.1% (n=58) от пациентите в кохортата са с положителни антинуклеарни антитела (ANA), а съответният титър е отразен на фиг. 16.

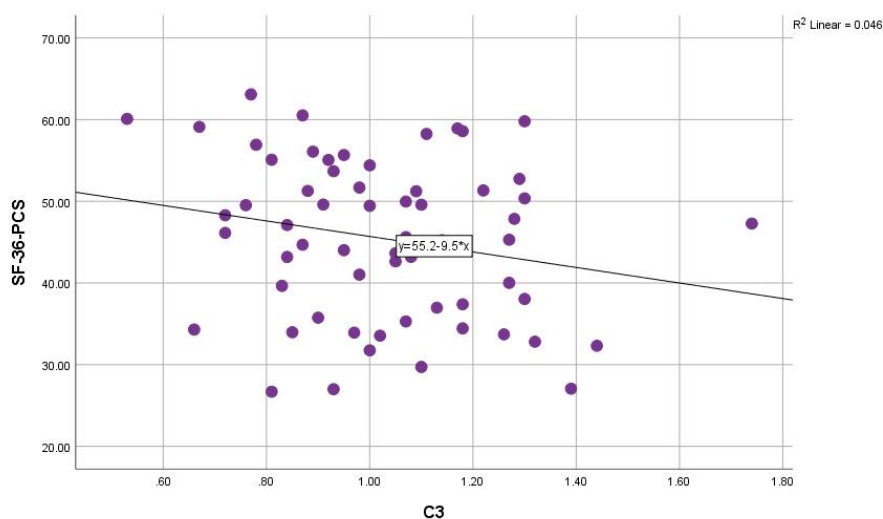


Фиг. 16: Титър на ANA в група I (n=61)

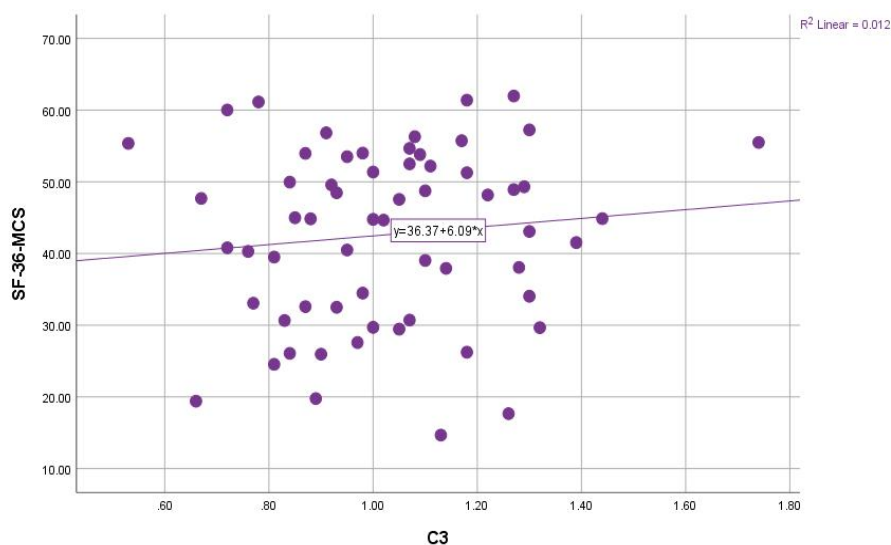
52.5% (n=32) от пациентите са с положителни стойности на анти-dsDNA по ELISA, със средни стойности на анти-dsDNA 52.72 U/ml (SD±58.85, Range 196.4, Min-Max 3.6-200).

16,4% (n=10) с понижени стойности на C3 фракцията на комплемента, а 18% (n=11) с понижени стойности на C4, или 27.9% (n=17) с хипокомplementемия за сметка на понижени C3 и/или C4 фракции.

Резултатите по отношение на имунологична активност - ниски стойности на фракциите C3 и C4 на комплемента, и HRQoL показват, че зависимостта между ниските стойности на C3 фракцията и обобщените скорове на SF-36 PCS и MCS е слаба. Коэффициентът на детерминация $R^2=0.046$, съответно $R^2=0.012$, и означава, че само 4,6%/1,2% от вариацията на PCS/MCS е породена от вариацията на C3 и 95,4%/98,8% от вариацията е породена от действието на други фактори, които не са включени в модела. Регресионният коефициент не е статистически значим ($p\text{-value} > 0.05$) (Фиг. 17 и 18).

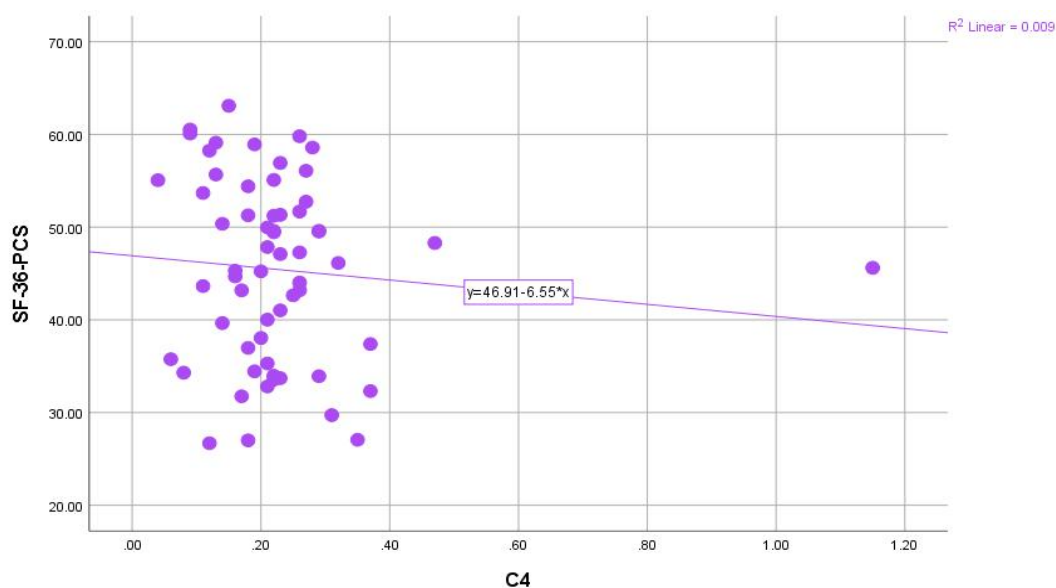


Фиг.17: Имунологична активност (нисък C3) и PCS на SF-36

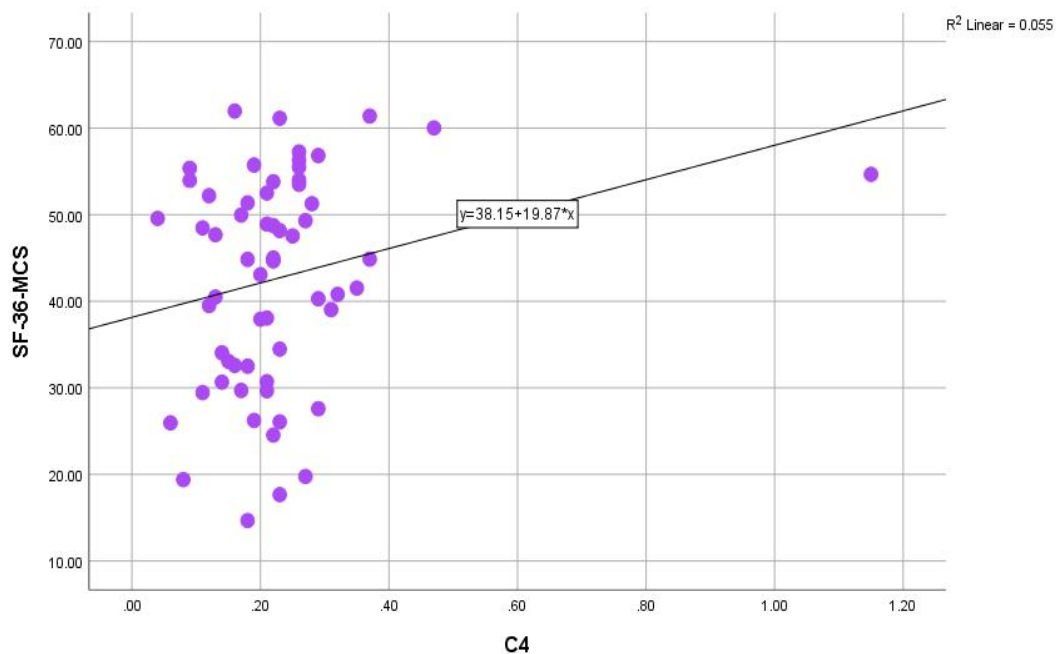


Фиг.18: Имунологична активност (нисък C3) и MCS на SF-36

Резултатите от анализа за ниските стойности на С4 фракцията на комплемента и обобщените скорове на SF-36 PCS и MCS са сходни - зависимостта е слаба. Коефициентът на детерминация $R^2=0.009$, съответно $R^2=0.055$, и означава, че само 0,9%/5,5% от вариацията на PCS/MCS е породена от вариацията на С3 и 99,1%/94,5% от вариацията е породена от действието на други фактори, които не са включени в модела. Регресионният коефициент не е статистически значим ($p\text{-value} > 0.05$) (Фиг. 19 и 20).



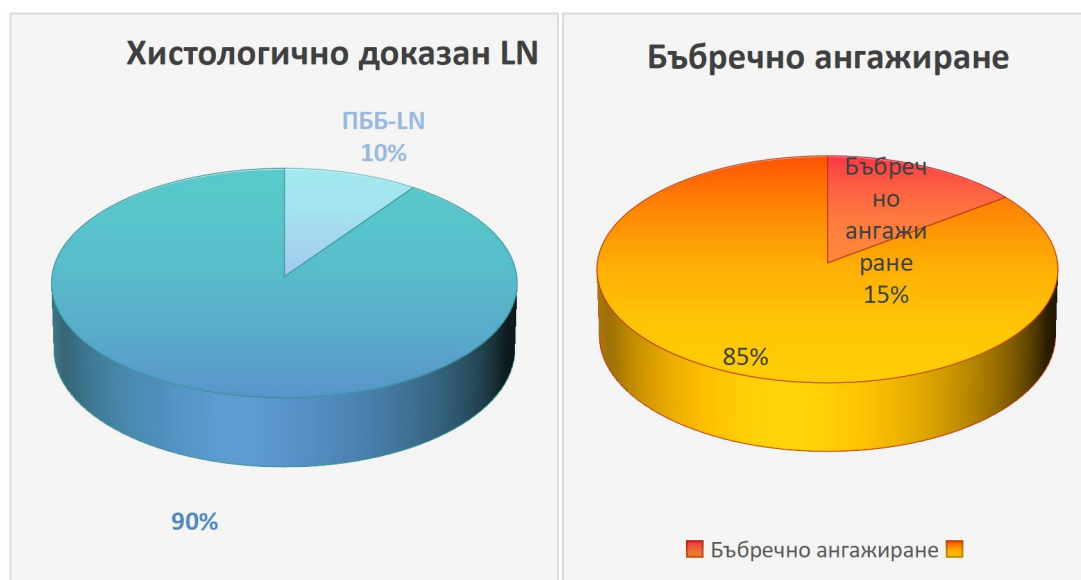
Фиг. 19: Имунологична активност (нисък С4) и PCS на SF-36



Фиг. 20: Имунологична активност (нисък С4) и MCS на SF-36

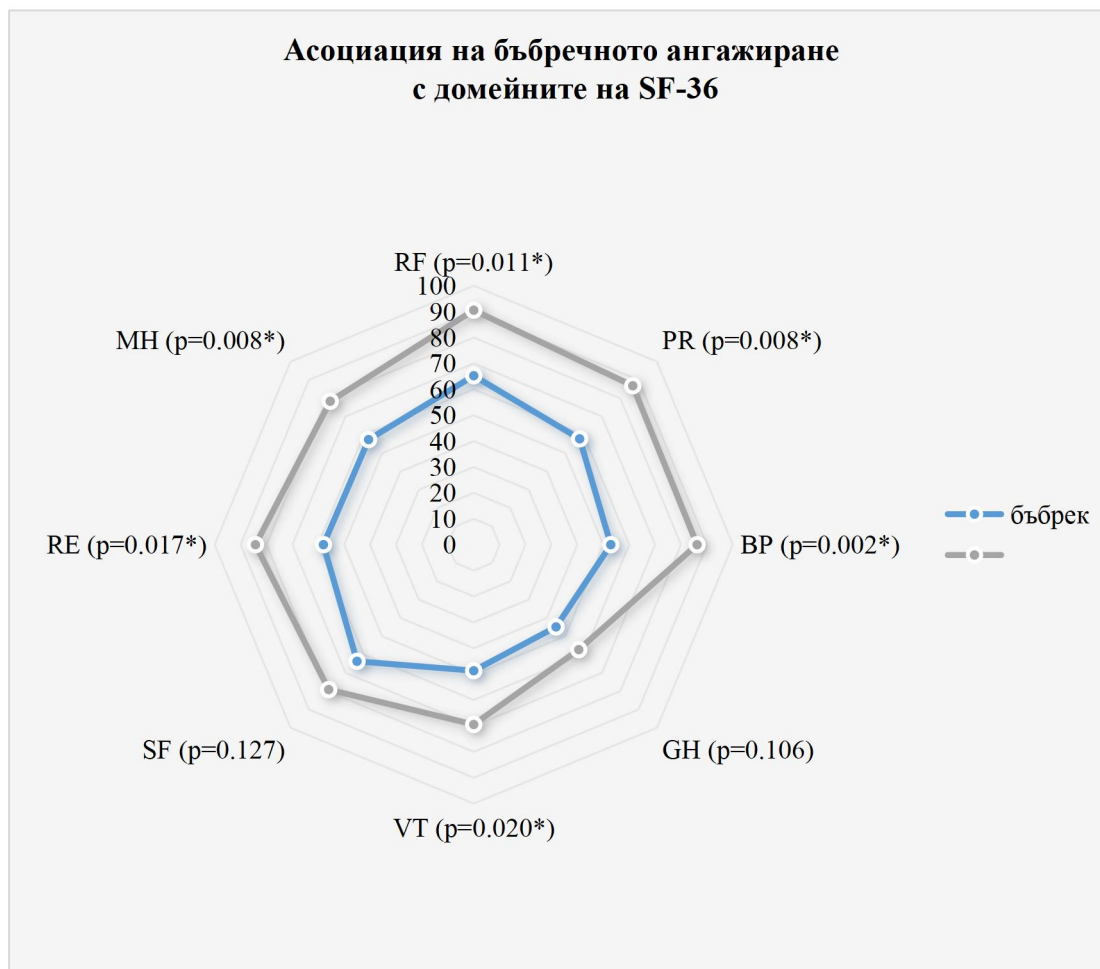
4.2. Бъбречно ангажиране: Резултатите по отношение на HRQoL различните клинични манифестации на СЛЕ показват асоциация между HRQoL и бъбречното ангажиране.

Използваната дефиниция за бъбречно ангажиране е: наличие на лупусен нефрит според ACR класификационните критерии, хистологично доказан лупусен нефрит (LN), протеинурия >0.5g/24h, активен седимент (хематурия, пиурия, цилиндрурия). 10% от пациентите бяха с хистологично доказан LN, а 15% с бъбречно ангажиране (Фиг. 21):

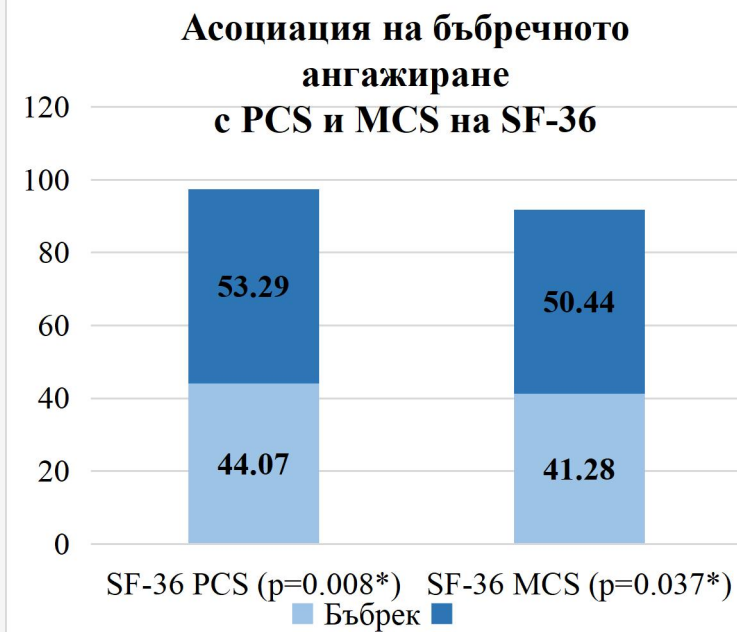


Фиг. 21: Бъбречно ангажиране в група I (n=61)

Разликата в средните стойности на RF, PR, BP, VT, RE, MH домейни на SF-36 не е случайна и е статистически значима, както и обобщените скорове PCS и MCS, т.е. разликата в средните стойности е породена от действието на изследвания фактор - бъбречно ангажиране. Изследваният модел на връзка е адекватен (фиг. 22 и 23).



Фиг. 22: Асоциация на бъбречното ангажиране с домейните на SF-36
 *статистическа значимост при $p < 0.05$



Фиг. 23 Бъбречно ангажиране и PCS/MCS

Разликата в средните стойности на домейни на LupusQoL физическо здраве, болка, интимни отношения и умора също не е случайна и е статистически значима, т.е. разликата в средните стойности е породена от действието на изследвания фактор - бъбречно ангажиране. Изследваният модел на връзка е адекватен. Резултатите са представени подробно на таблица 9.

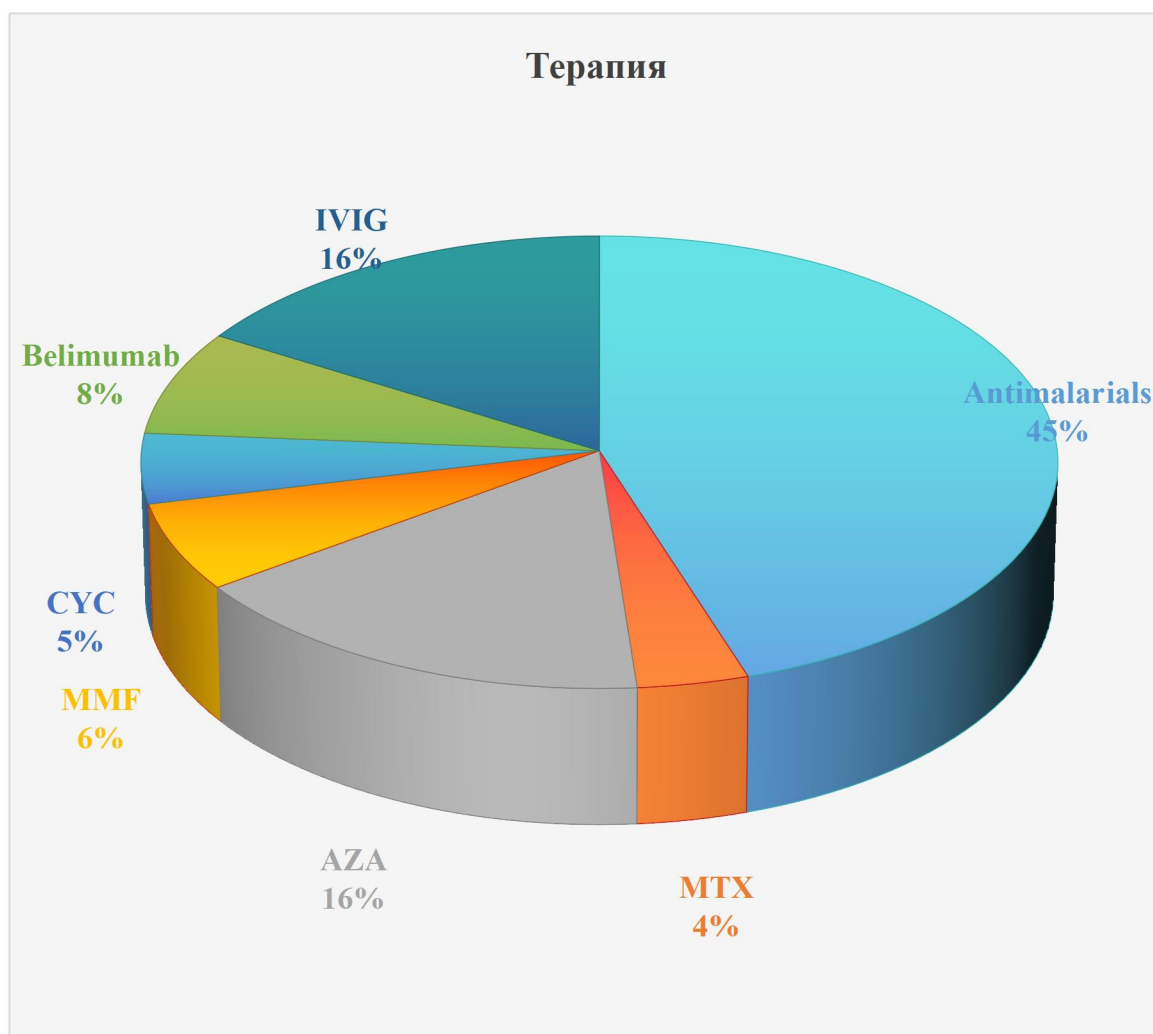
LupusQoL	Бъбречно ангажиране	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P-value
Физическо здраве	Бъбрек	67.67	23.93	3.32	0.027*
		86.11	9.52	3.17	
Болка	Бъбрек	66.35	26.14	3.63	0.010*
		89.81	9.11	3.04	
Планиране	Бъбрек	64.58	30.15	4.18	0.104
		81.48	10.85	3.62	
Интимни отношения	Бъбрек	50.00	38.03	5.27	0.013*
		83.33	20.73	6.91	
Тежест за околните	Бъбрек	56.25	33.12	4.59	0.224
		70.37	21.70	7.23	
Емоционално здраве	Бъбрек	65.14	24.69	3.42	0.091
		80.09	20.28	6.76	
Представа за външния вид	Бъбрек	59.42	28.61	3.97	0.559
		65.56	30.77	10.26	
Умора	Бъбрек	62.38	25.74	3.57	0.019*
		84.03	17.71	5.90	

Таблица 9: Асоциация на бъбречното ангажиране с домейните на LupusQoL *статистическа значимост при $p < 0.05$

5. Връзката между провежданата терапия и HRQoL

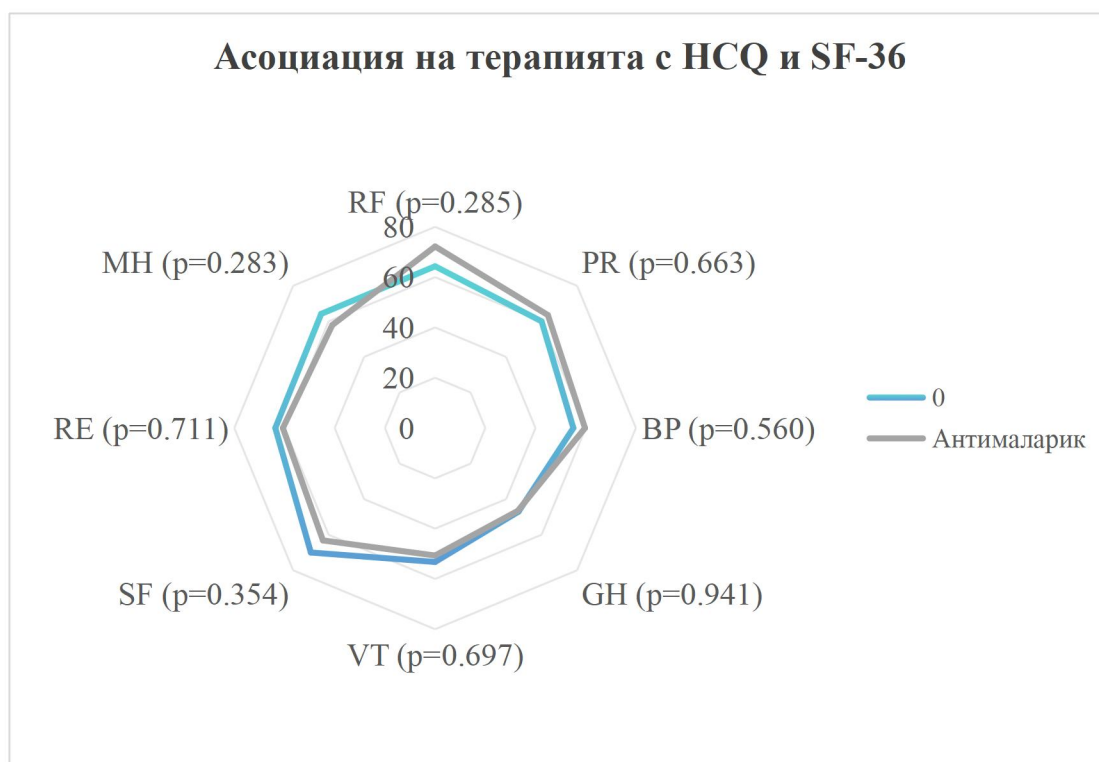
В изследваната популация средната доза на кортикостероида (КС) е 8.85mg (SD \pm 12.90), (min-max 0-48).

Лечението с имуномодулатори / имуносупресори (антималарици, MTX, AZA, MMF, CYC, Belimumab, IVIG) е представено на фиг. 24:



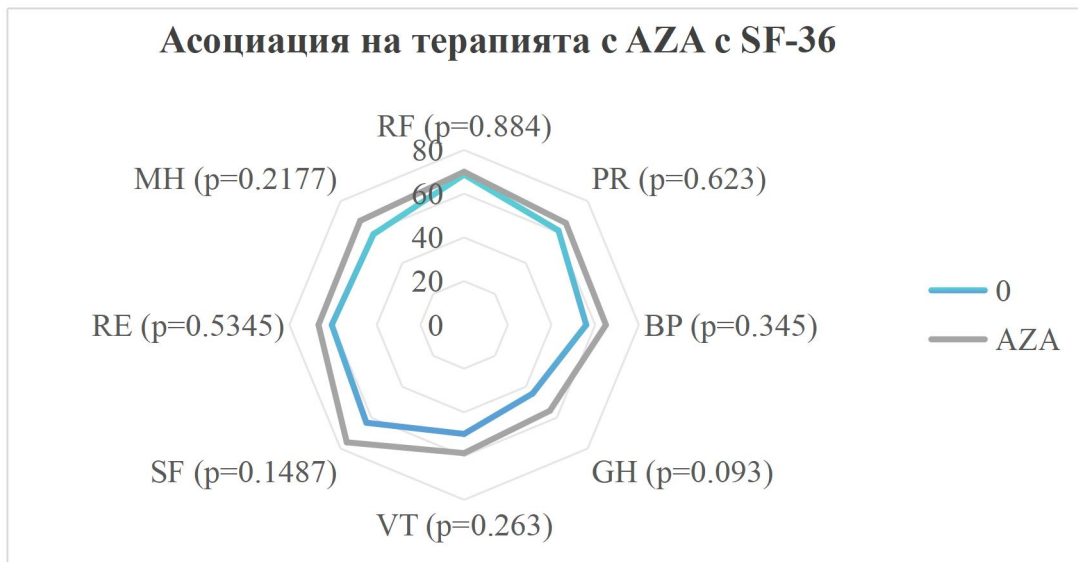
Фиг. 24: Лечението с имуномодулатори/имуносупресори

По-малко от половина пациенти в изследваната кохорта приемат антимальарик (n=36). Установи се, че разликата в средните стойности на домейните на SF-36 е случайна и не е статистически значима, т.е. разликата в средните стойности не е породена от приема на антимальарик (HCQ). Следователно изследваната зависимост между терапията с антимальарик и HRQoL, оценено с SF-36, не е статистически значима ($p > 0.05$). Резултатите са представени на фигурата:

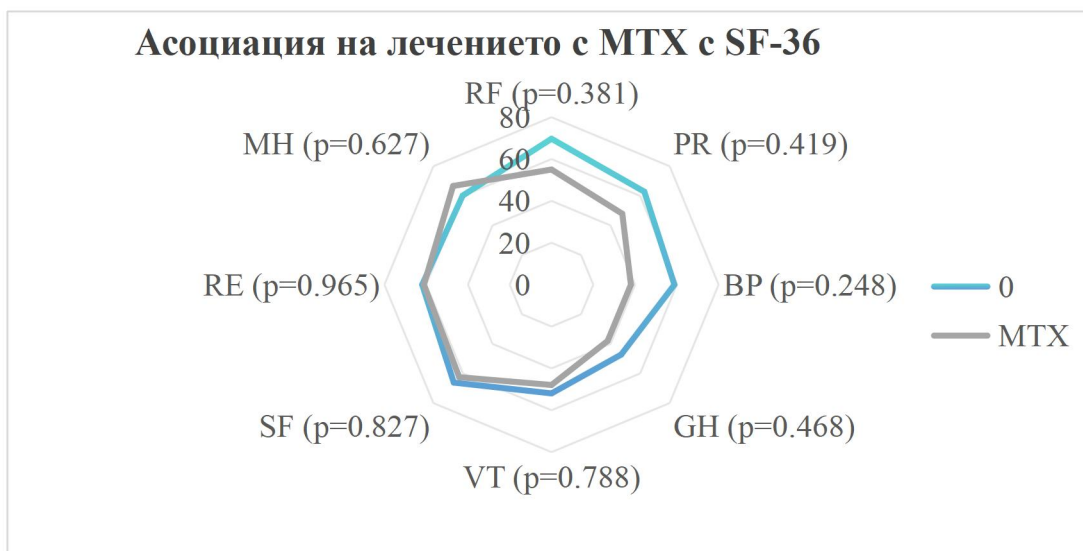


Фиг. 25: Асоциация между терапията с антимальарик и HRQoL, оценено с SF-36

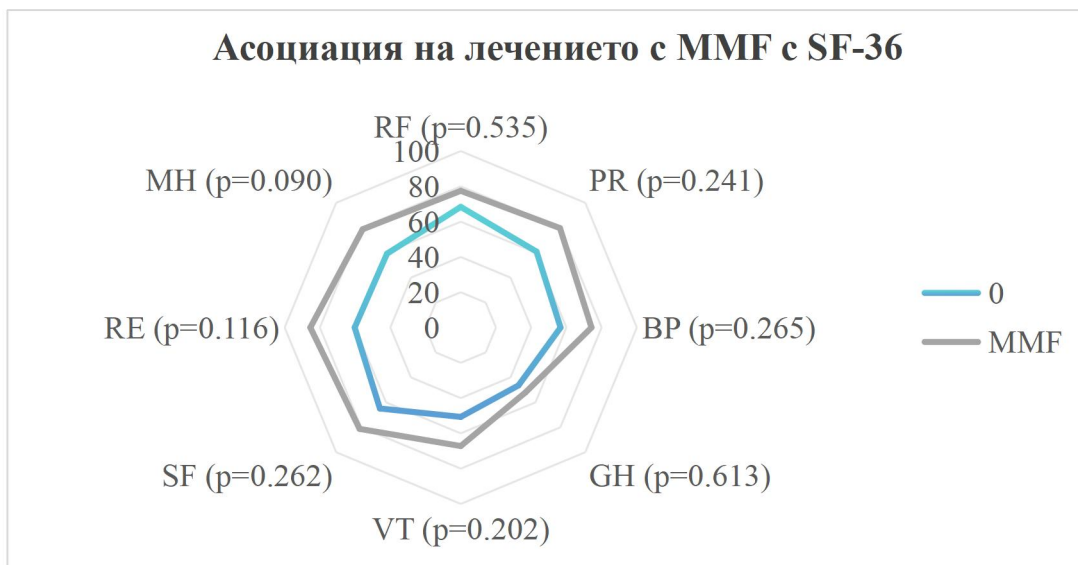
Сходни са и резултати по отношение на провежданата терапия с имunosупресори и HRQoL: липсва статистически значима зависимост между HRQoL, оценено с SF-36, и провежданата терапия с имуномодулатори и имunosупресори (MTX, AZA, MMF, CYC). Резултатите са представени на следващите фигури.



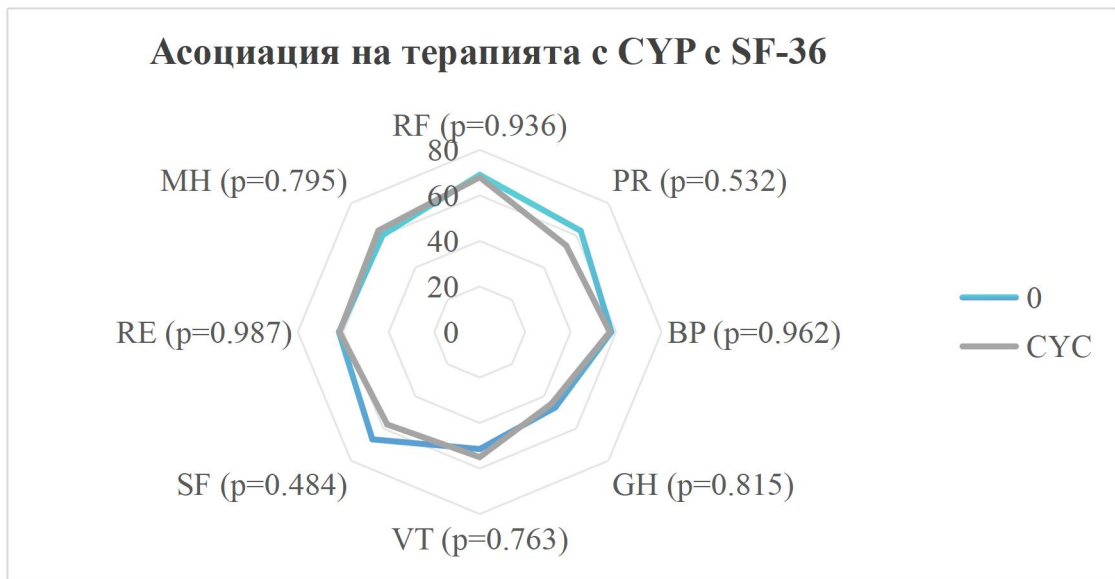
Фиг. 26: Асоциация на HRQoL и терапията с AZA



Фиг. 27: Асоциация на HRQoL и терапията с MTX

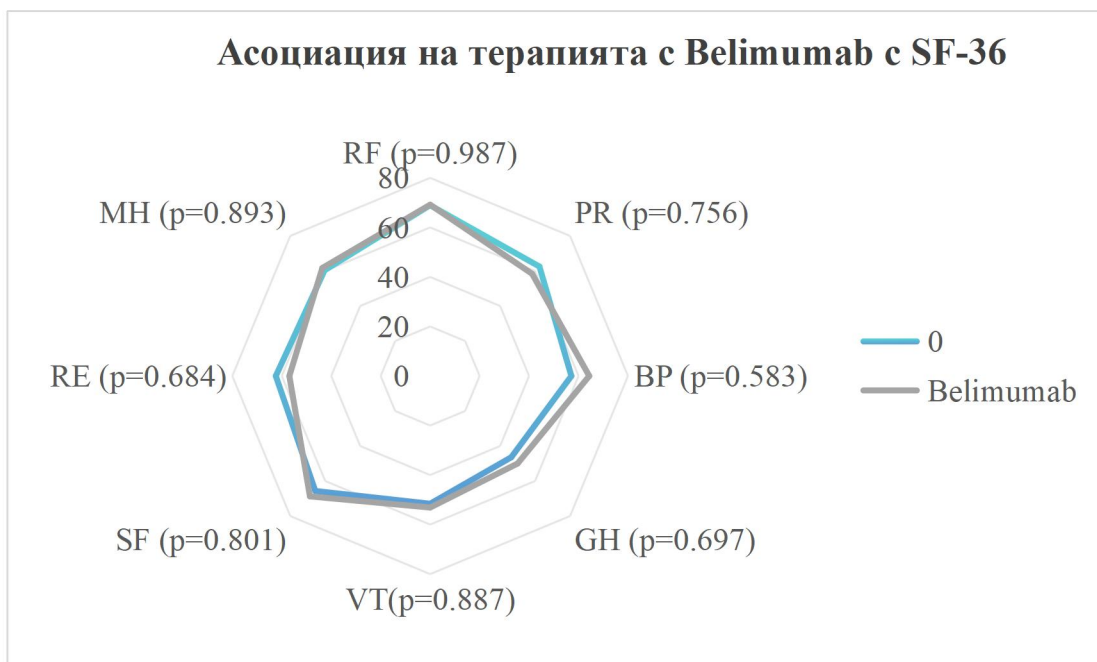


Фиг. 28: Асоциация на HRQoL и терапията с MMF



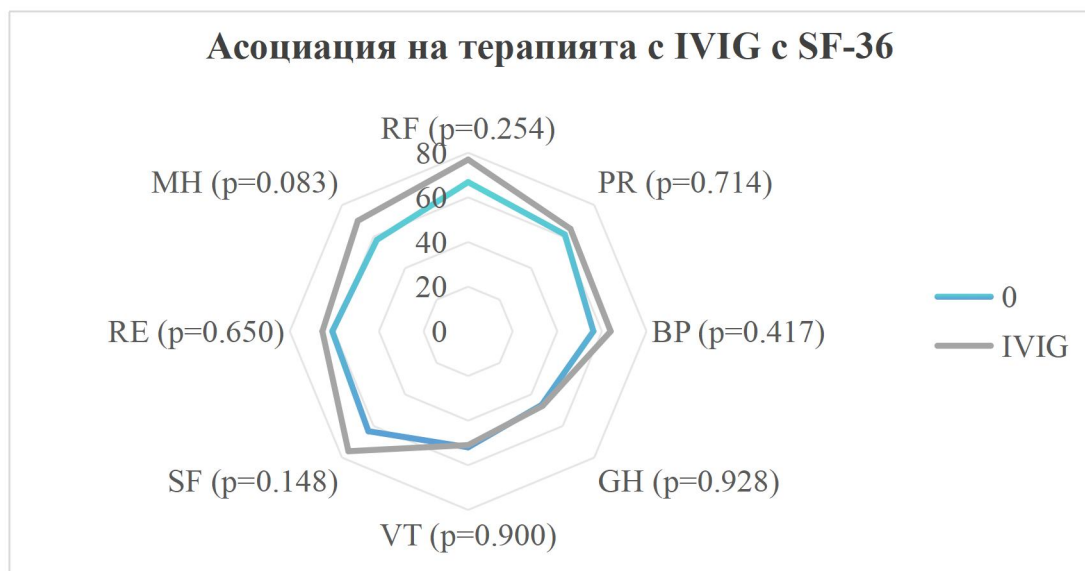
Фиг. 29: Асоциация на HRQoL и терапията с СУР

По отношение на биологичната терапия с Belimumab - човешко моноклонално антитяло, инхибиращо разтворимия човешки BLyS (B-lymphocyte stimulator protein, познат още като BAFF), разликата в средните стойности на домейните на SF-36 е случайна и не е статистически значима ($p > 0.05$), т.е. разликата в средните стойности не е породена от терапията с Belimumab (Фиг. 30).



Фиг. 30 Асоциация на HRQoL и терапията с Belimumab

Сходни са резултатите и при пациентите, които прилагат приложения на интавенозни имуноглобулини IVIG (Фиг. 31).

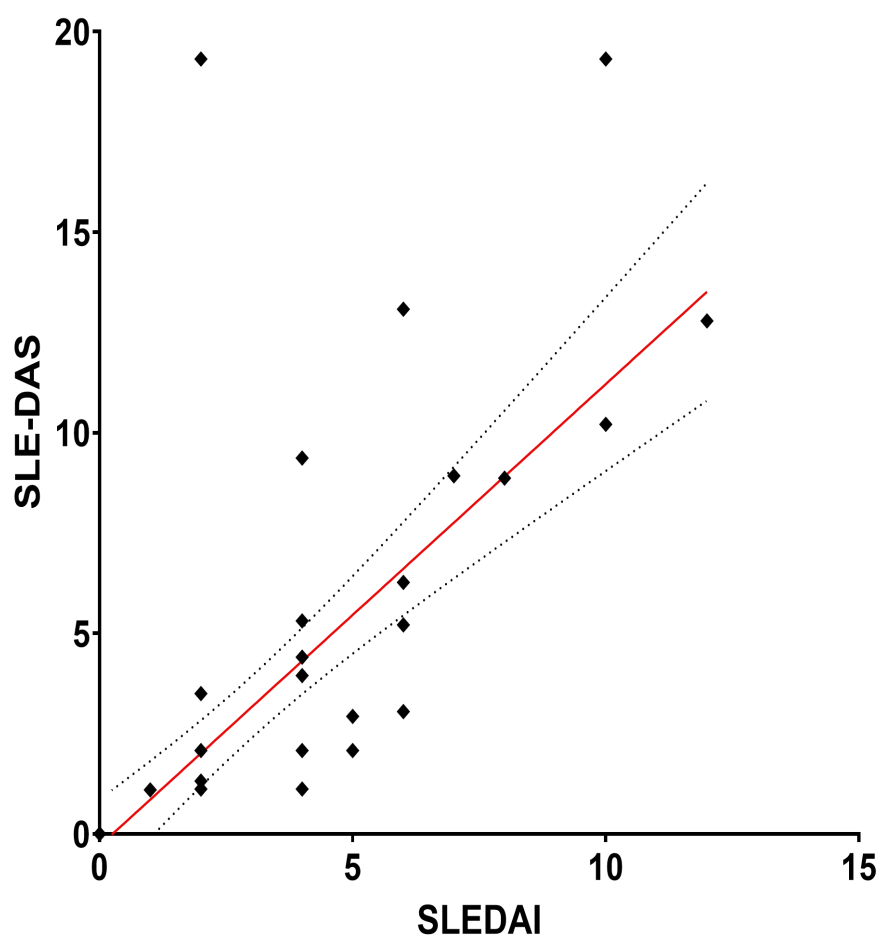


Фиг. 31: Асоциация на HRQoL и терапията с IVIG

Резултатите от анализа потвърждават, че за изследваните терапевтични режими не се установи статистически значимо влияние върху средните стойности на отделните домейни на SF-36, т.е. върху HRQoL.

6. Оценка на валидността на резултатите, получени с новия калкулатор за болестна активност SLE-DAS

Резултати по отношение на SLE-DAS: Резултатите от анализа показват, че зависимостта между SLEDAI и SLE-DAS е силна – коефициентът на корелация е , а коефициентът на детерминация е и означава, че 51,9% от вариацията на SLE-DAS е породена от вариацията на SLEDAI и 48,1% от вариацията е породена от действието на други фактори, които не са включени в модела. Регресионният коефициент е положителен и показва, че зависимостта е права (положителна) – нарастването на стойностите на SLEDAI, води до нарастване на SLE-DAS, т.е. средното нарастване на SLE-DAS е с 1,150867 при увеличаване на SLEDAI с единица. Моделът е адекватен статистически значим ($p\text{-value}<0.05$).

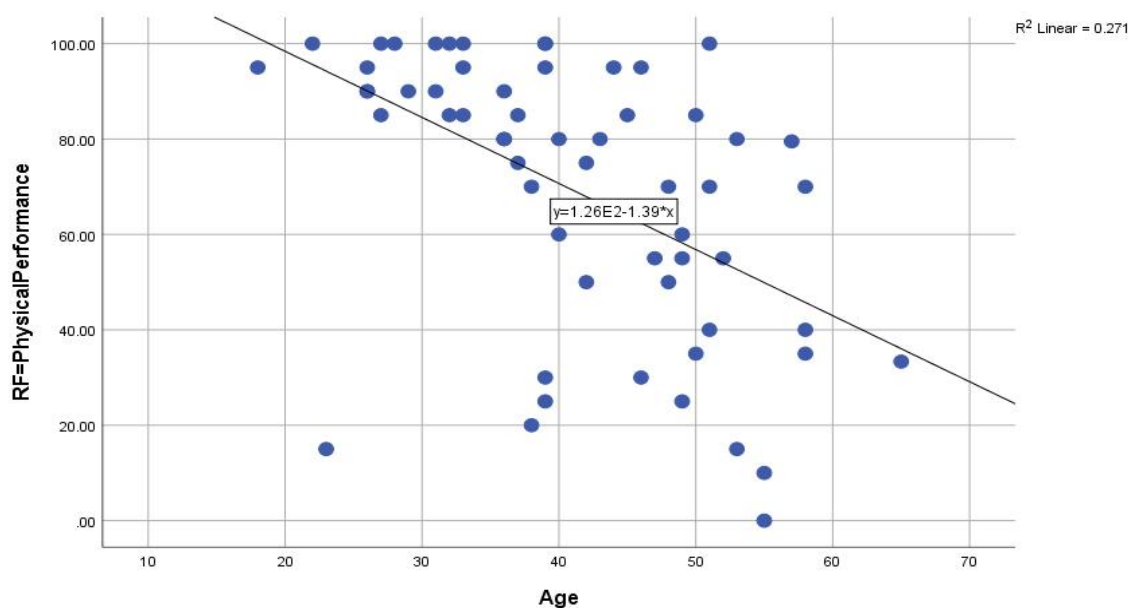


Фиг. 32: Корелация между SLEDAI-2K и SLE-DAS

7. Демографски показатели и HRQoL

При анализа на социодемографските показатели и HRQoL резултатите показват, че зависимостта между възрастта и Физическото функциониране RF на SF-36 е значителна – коефициентът на корелация е $r=0.521$, а коефициентът на детерминация е $R^2=0.271$ и означава, че 27,11% от вариацията на RF е породена от вариацията на възрастта.

Регресионният коефициент е отрицателен и показва, че зависимостта е обратна: нарастването на възрастта, води до намаляване (влошаване) на физическото функциониране, т.е. средното намаляване на RF е с 1,386 при увеличаване на възрастта с единица (Фиг. 33):



Фиг. 33: Корелационно поле, характеризиращо зависимостта между възрастта и физическото функциониране RF

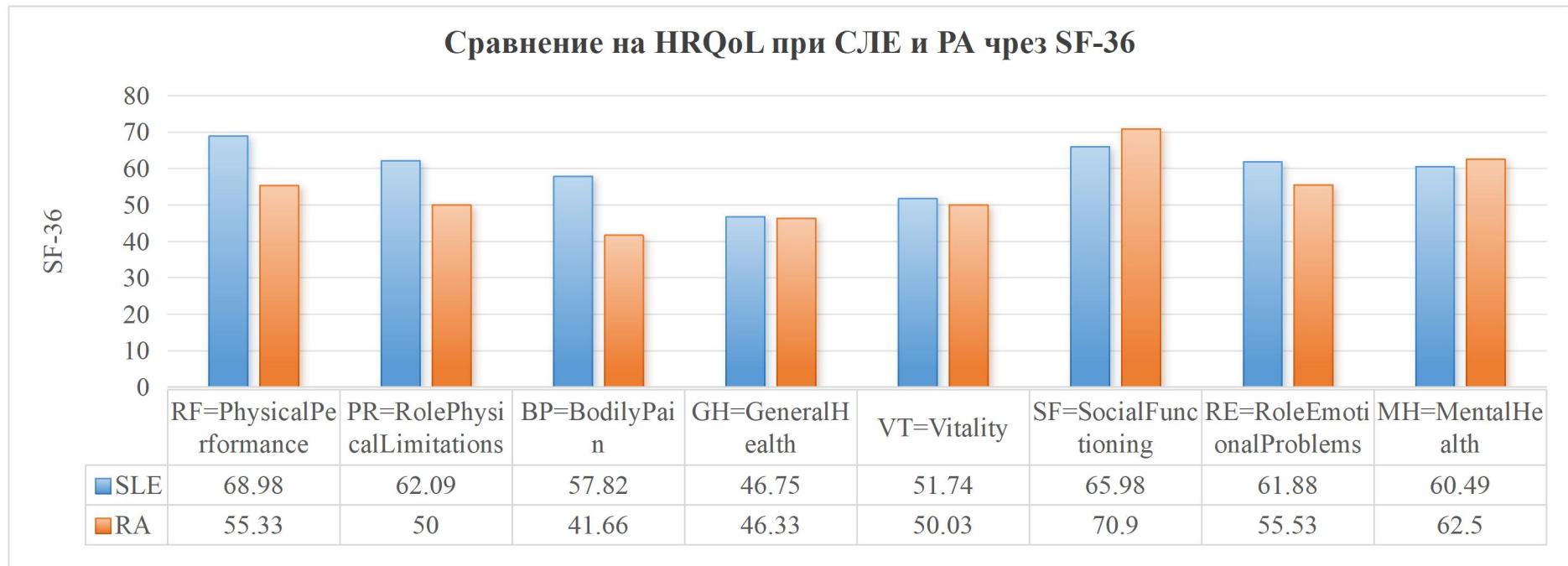
Резултатите по отношение на възрастта и останалите домейни на SF-36 са отразени в таблица 10.

	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of Estimate	B	Coefficients Std Error	p-value	95% Доверителен интервал	
	Корелационен коефициент	коефициент на детерминация			регресионен коефициент				
RF	0.521	0.271	0.259	24.19	-1.386	0.296	0.0001	-1.977	-0.794
PR	0.417	0.174	0.16	28.26	-1.216	0.345	0.001	-1.907	-0.525
BP	0.351	0.123	0.108	28.6	-1.006	0.35	0.006	-1.706	-0.306
GH	0.117	0.014	0.003	21.25	-0.234	0.26	0.371	-0.754	-0.285
VT	0.208	0.043	0.027	24.55	-0.491	0.3	0.107	-1.092	-0.110
SF	0.341	0.117	0.102	26.5	-0.904	0.324	0.007	-1.552	-0.255
RE	0.301	0.091	0.075	29.74	-0.883	0.364	0.018	-1.610	-0.155
MH	0.247	0.061	0.045	21.79	-0.522	0.266	0.055	-1.055	0.011
PCS	0.440	0.193	0.180	8.86	-0.408	0.108	0.0001	-0.625	-0.191
MCS	0.197	0.039	0.22	12.09	-0.228	0.148	0.128	-0.524	0.068

Таблица 10: Анализ на влиянието на възрастта върху отделните домейни на SF-36

*Регресионният коефициент не е статистически значим при $p > 0.05$. $R^2 = 25\% \rightarrow K^2 = 75\%$.

8. Контролна група с ревматоиден артрит (РА): С оглед на по-точно от диференциране на качеството на живот при пациентите със СЛЕ е използвана контролна група от пациентите с РА (n=51). Средната възраст в групата с РА е 58.4 години (± 11.8), а средната продължителност на заболяването 10.2 години (± 11.1). При сравнението пациентите със СЛЕ демонстрират сигнификантно по-ниско социалното функциониране и менталното здраве от контролната група с РА. Подробно данните са представени на фигурата:



Фиг. 34: Сравнение на HRQoL при СЛЕ (n=61) и РА (n=51) чрез SF-36; *статистическа значимост $p < 0.001$

9. Валидиране на въпросник лупус-специфичния въпросник Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL) в група II

За реализиране на задачата се осъществи контакт с авторския колектив, притежател на разрешението за употреба на въпросника - Prof. Stephen P. McKenna от Galen Research Ltd.

9.1. **Превод:** Преводът на британската английска версия на L-QoL включва два етапа. Първоначално представител на Galen Research проведе интервю с експертен български лингвист, владеещ английски език, за да направи първоначален превод на въпросника, фокусиран върху концептуалната, а не върху езиковата еквивалентност. Представителят на Galen Research проследи процеса, за да гарантира, че при превода значението на твърденията във въпросника запазва оригиналния смисъл. Целта на превода е всички твърдения да звучат естествено за читател с роден език български. За твърденията, които предизвикаха дискусия, се направи повече от един възможен превод.

Вторият етап включва индивидуални интервюта с лица, говорещи само български език, с образователно ниво до средно образование. Групата включва петима участници - две жени и трима мъже на възраст между 28 и 86 години. Ролята им е да определи дали първоначалният превод на въпросника е приемлив, на лесен и достъпен ежедневен език. Съдържанието на въпросника се оцени като разбираемо.

9.2. Полуструктурирани когнитивни дебрифинг интервюта (Cognitive debriefing interviews - CDIs) се проведеха с 10 участници с поставена диагноза СЛЕ - седем жени и трима мъже на възраст между 24 и 52 години. Участници нямаха проблеми с попълването на въпросника. Средното време, необходимо за попълване на L-QoL, е 2 минути и половина (от 1.2 до 3.1 минути). Пациентите считат въпросника за изчерпателен и отразяващ техния опит с лупус. И накрая пациентите са помолени да посочат най-подходящия превод за твърденията с две или повече алтернативи, да изберат най-подходящата дума или фраза за предаване на конкретното значение. По този начин е оформена финалната версия на българския език, използвана в следващите етапи на валидиране.

9.3. Психометрична оценка

Психометричното изследване включва 51 пациенти с поставена диагноза СЛЕ. Демографските и клинични характеристики на пациентите в **група II** (n=51) за периода 2020-2021г. са представени на таблицата 11.

Възрастта на пациентите варира от 18 до 68 години, повечето участници в кохортата са жени. Голяма част от пациентите оцени общото си здравословно състояние като добро, тежестта на заболяването си като умерена.

Възраст (години)		
Mean (SD)	42.4 (10.9)	
Minimum - Maximum (Range)	18.6 – 68.7	
Давност на СЛЕ (години)		
Mean (SD)	10.9 (9.5)	
Minimum – Maximum (Range)	1 - 40	
Пол	n	%
Мъже	3	5.9
Жени	48	94.1
Семеен статус		
Омъжена/ женен/семеини начала	34	66.7
Разведен/а, разведен/а	5	9.8
Вдовец/вдовица	1	2.0
Необвързан/на	11	21.6
Трудов статус		
Пълно работно време	31	60.8
Непълно работно време	4	7.8
Пенсиониран/а	2	3.9
Домакин/я	1	2.0
Пенсиониран/а по болест	4	7.8
Дълъг отпуск по болест	2	3.9
Безработен/на	7	13.7
Възприемано здравословно състояние		
Много добро	3	5.9
Добро	28	54.9
Средно	16	31.4
Лошо	4	7.8
Възприемана болестна активност		
Лека	12	23.5
Умерена	32	62.7
Доста тежка	6	11.8
Много тежка	1	2.0

Таблица 11: Демографски и клинични характеристики на пациентите в група II (n=51)

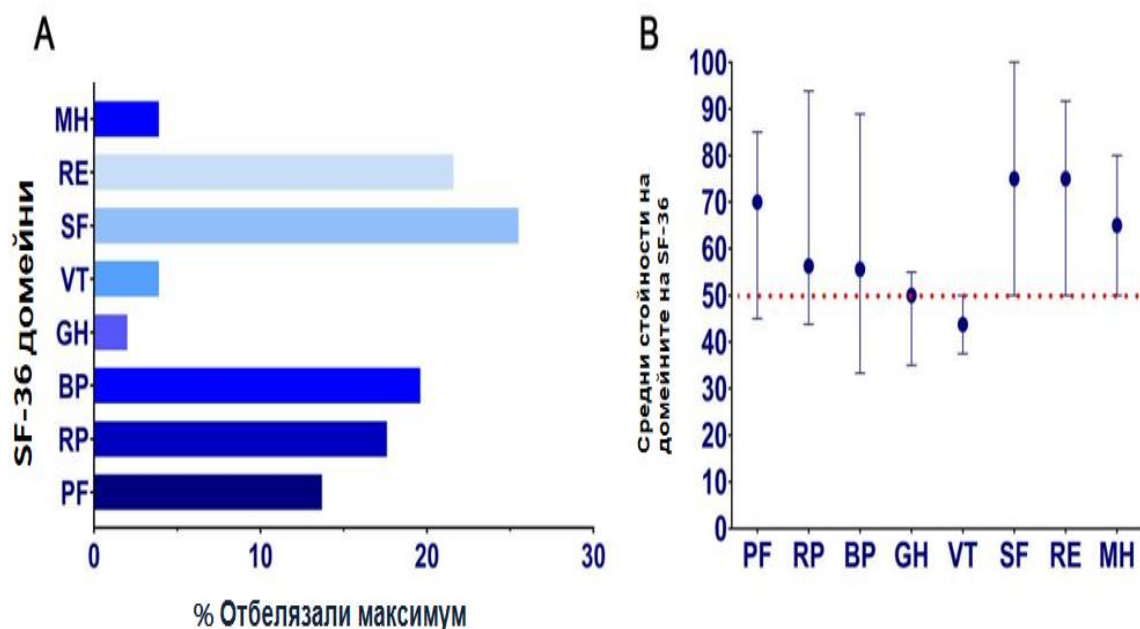
9.3.1. Вътрешната съгласуваност (Internal consistency), оценена чрез алфа-коефициента на Cronbach, измерва колко тясно концептуално свързани са отделните твърдения във въпросника. Ниска степен на алфа-коефициента ($\alpha < 0.7$) предполага, че не са достатъчно взаимосвързани. В изследваната популация алфа-коефициентът на Cronbach за L-QoL е $\alpha = 0.92$ и в двете времеви точки, което показва висока вътрешна съгласуваност.

9.3.2. Повторното използване на един и същ тест (test-retest reliability) оценява възпроизводимост във времето. Резултатите са оценени с помощта на коефициентите на рангова корелация на Spearman. Необходима е минимална стойност от 0.85, за да се докаже ниско ниво на произволна грешка. Резултатът на българската версия на L-QoL е 0.97, което показва високо ниво на възпроизводимост.

9.3.3. Конвергентната валидност се определя чрез оценка на нивото на асоциация между резултатите от L-QoL и сравнителния въпросник SF-36. За разлика от L-QoL по-висок резултат за SF-36 показва по-добро здравословно състояние. Корелациите между L-QoL и SF-36 са изчислени с помощта на коефициентите на рангова корелация на Spearman. Допълнително се изчисляват т. нар. “ефекти на изключване” (“floor / ceiling” ефекти) или процента от участници, които са отбелязали минимум и максимум.

Дескриптивна статистика и корелациите между L-QoL и домейните на SF-36 са показани в Таблица 12. Наблюдаваха се т.нар. “ефекти на изключване” (floor/ceiling effects) при пет домейни на SF-36, или процентът пациенти, отбелязали минимален, съответно максимален

резултат (Фиг. 35А и В). Тези данни потвърждават, че в сравнение с L-QoL, SF-36 не е достатъчно подходящ към пациенти със СЛЕ.



Фиг. 35А и В: Floor & ceiling effects на SF-36

9.3.4. **Валидността на известната група** се оценява чрез тестване на способността на новата езикова версия на L-QoL да прави разлика между групи от пациенти, които се различават според известен фактор.

При сравнение на L-QoL резултати за групи от пациенти, които се различават по тяхното общо здраве, тежестта на лупуса и наличието на обостряне, пациентите, които считат общото си здравословно състояние за „средно/лошо“, тези с “доста/много тежък лупус” и пациентите с обостряне на заболяването имат значително по-лоши L-QoL резултати, т.е. по-лошо QoL.

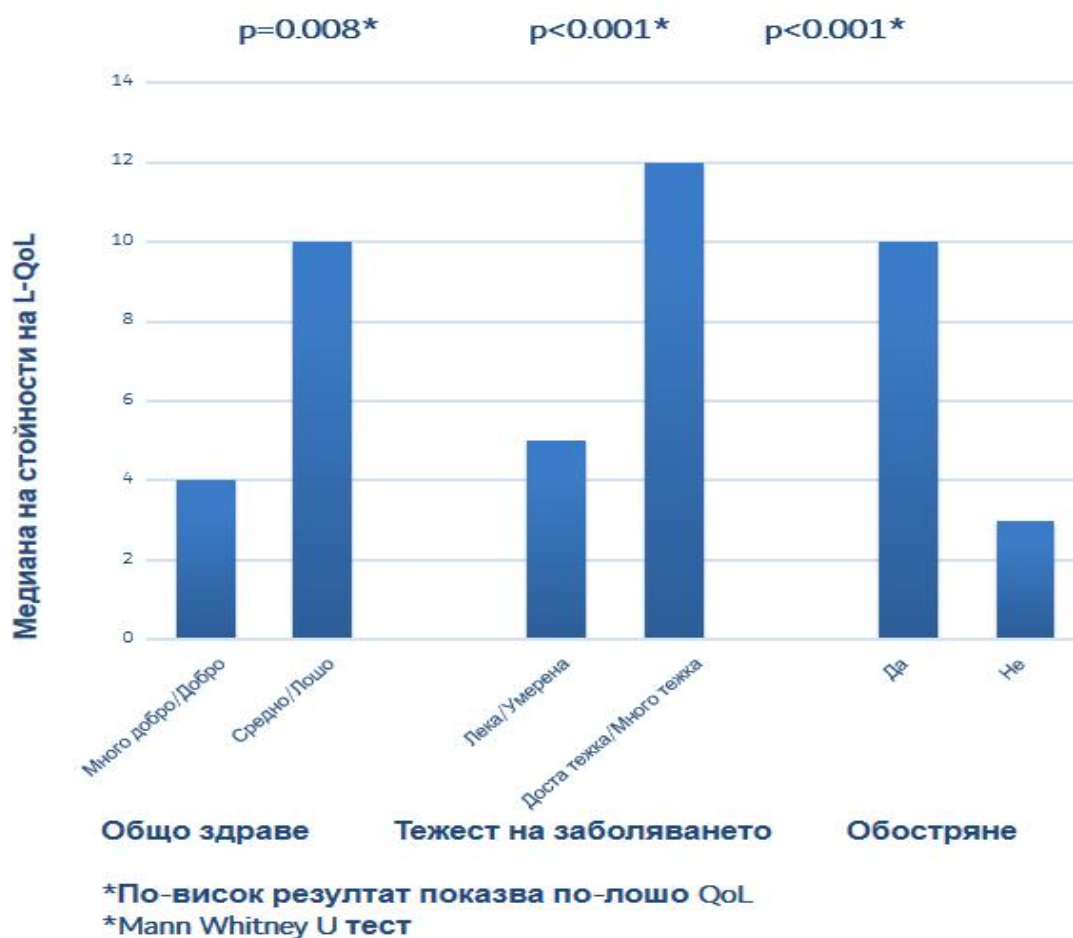
Тези резултати демонстрират способността на българския L-QoL да открива значими разлики между подгрупи от пациенти (Фиг. 36).

	Медиана	Q1-Q3	Min-Max	% отбелязали min	% отбелязали max	Корелации с L-QoL
L-QoL (1-во попълване)	6.0	2.0 – 11.0	0.0 – 24.0	13.7	2.0	
SF-36 домейни (1-во попълване)						
PF Физическо функциониране	70.0	45.0 – 85.0	10.0 – 100.0	2.0	13.7	- 0.67*
RP Ограничения в дейностите, дължащи се на физич.проблеми	56.3	43.8 – 93.8	0.0 – 100.0	3.9	17.6	-0.74*
BP Физическа болка	55.6	33.3 – 88.9	0.0 – 100.0	3.9	19.6	-0.59*
GH Общо здраве	50.0	35.0 – 55.0	10.0 – 100.0	3.9	2.0	-0.53*
VT Жизненост	43.75	37.5 – 50.0	0.0 – 100.0	2.0	3.9	-0.73*
SF Социално функциониране	75.0	50.0 – 100.0	12.5 – 100.0	2.0	25.5	-0.76*
RE Ограничения в дейностите, дължащи се на емоц. проблеми	75.0	50.0 – 91.7	0.0 – 100.0	2.0	21.6	-0.70*
MH Ментално здраве	65.0	50.0 – 80.0	10.0 – 100.0	2.0	3.9	-0.54*
L-QoL (2-ро попълване)	6.0	1.0 – 12.0	0.0 – 24.0	17.6	2.0	

L-QoL: Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire; SF-36: 36-item Short Form Health Survey; Q1-Q: Interquartile range

* Сигнификантна корелация при $p < 0.01$

Таблица 12: Дескриптивна статистика и корелации между L-QoL и SF-36 домейните (n = 51)



Фиг. 36: L-QoL резултати според общо здраве, тежест на заболяване и наличие на обостряне

Новата езикова версия демонстрира отлична вътрешна съгласуваност, устойчивост на резултатите чрез повторно измерване и е в състояние да различи пациентите със СЛЕ по отношение на възприеманото общо здраве, тежестта на заболяването и наличието на обостряне.

Предвид отлични психометрични качества се очаква L-QoL да може да идентифицира значими промени в QoL.

Българската версия на L-QoL е надежден и валиден инструмент с необходимите психометрични свойства, който е подходящ за употреба при задълбочената оценка на QoL при СЛЕ.

10. Резултати относно концепцията “treat-to-target” (T2T) “лекувай до постигане на целта” - перспективата на пациента в група III (n=232/863) за периода 2021г. - 2022г.

За оценка на T2T в група III е съставен специален за целта въпросник на немски, състоящ се от 13 въпроса относно T2T. Оригиналната версия на въпросника на немски език е преведена на български език, също така е направен и обратен превод на немски език.

Анкетата е разпространена сред членовете на пациентските организации в Нидерландия (NL), Австрия (AU), Германия (GE) и България (BG) чрез бюлетин (GE, AU и BG), лична покана (NL) и затворена социална група (BG).

Въпросите в анкетата за оценка на T2T целят да установят необходимостта и желанието на пациентите за участие в T2T, както и възможните пречки при имплементирането на T2T в ежедневната практика. Възможни сценарии в T2T-обстановка са представени и оценени като предимство, недостатък или неутрално от участниците.

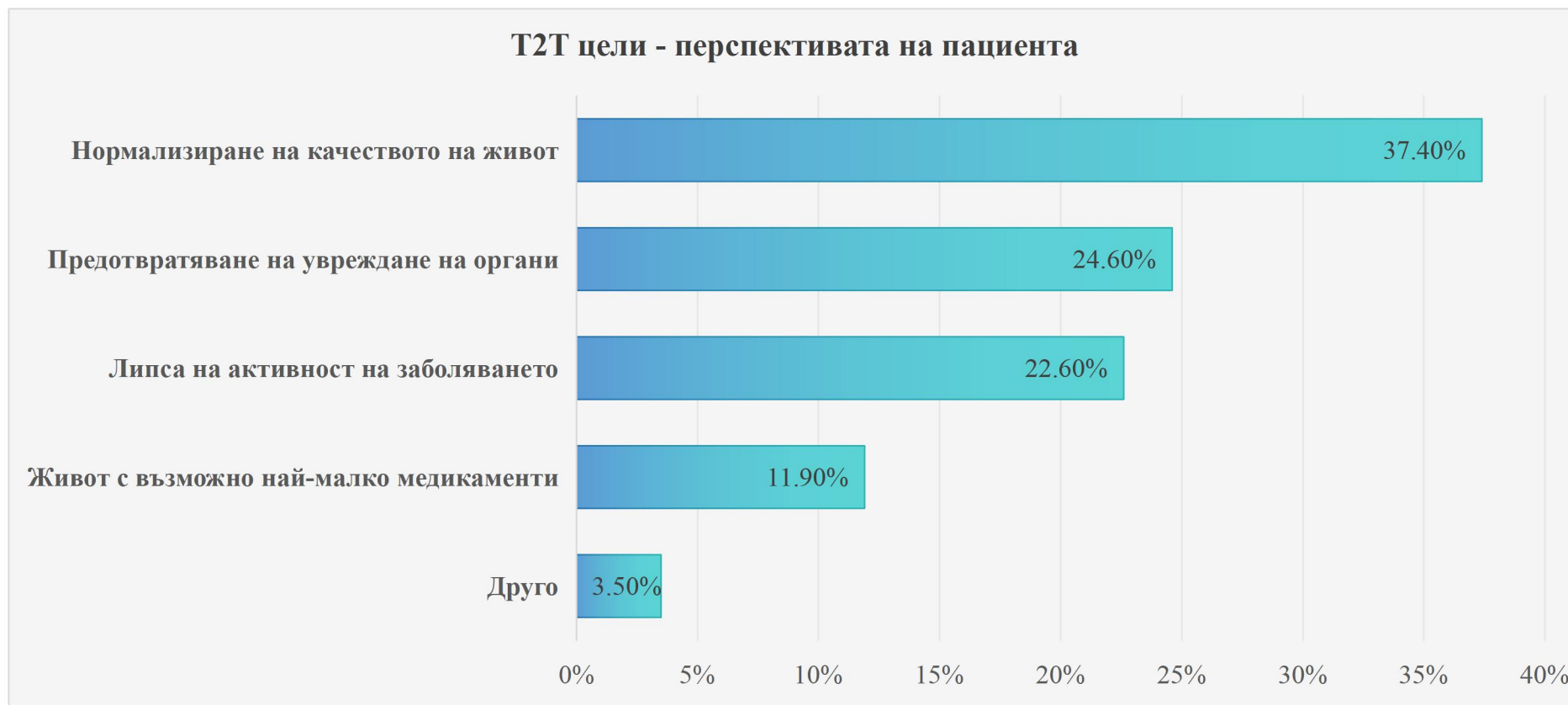
Освен демографските данни, проучването включва въпроси относно удовлетвореността на пациентите от текущото лечение, здравословното им състояние и статуса на ремисия, целта на лечението, текущото участие на пациентите във вземането решенията за лечение, т. нар. “shared decision making” (SDM).

Демографските характеристики на участниците в група III са представени в таблица 13.

	n Общо (%)	n Нидерландия (%) (NL)	n Германия (%) (DE)	n Австрия(%) (AU)	n България (%) (BG)
Пол					
Жени	805 (93.3)	282 (89.2)	257 (94.8)	42 (95.5)	224 (96.6)
Мъже	58 (6.7)	34 (10.8)	14 (5.2)	2 (4.5)	8 (3.4)
Възраст					
<30 год.	76 (8.8)	15 (4.7)	27 (10.0)	7 (15.9)	27 (11.6)
30-35 год.	102 (11.8)	25 (7.9)	39 (14.4)	7 (15.9)	31 (13.4)
36-40 год.	94 (10.9)	21 (6.6)	29 (10.7)	5 (11.4)	39 (16.8)
41-50 год.	228 (26.4)	65 (20.6)	69 (25.5)	10 (22.7)	84 (36.2)
51-60 год.	224 (26.0)	99 (31.3)	73 (26.9)	12 (27.3)	40 (17.2)
>60 год.	139 (16.1)	91 (28.8)	34 (12.5)	3 (6.8)	11 (4.7)
Продължителност на СЛЕ					
<1 год.	43 (5.0)	13 (4.1)	18 (6.6)	5 (11.4)	7 (3.0)
1-2 год.	64 (7.4)	18 (5.7)	17 (6.3)	6 (13.6)	23 (9.9)
3-5 год.	135 (15.6)	39 (12.3)	42 (15.5)	9 (20.5)	45 (19.4)
6-10 год.	148 (17.1)	30 (9.5)	48 (17.7)	9 (20.5)	61 (26.3)
>10 год.	473 (54.8)	216 (68.4)	146 (53.9)	15 (34.1)	96 (41.4)

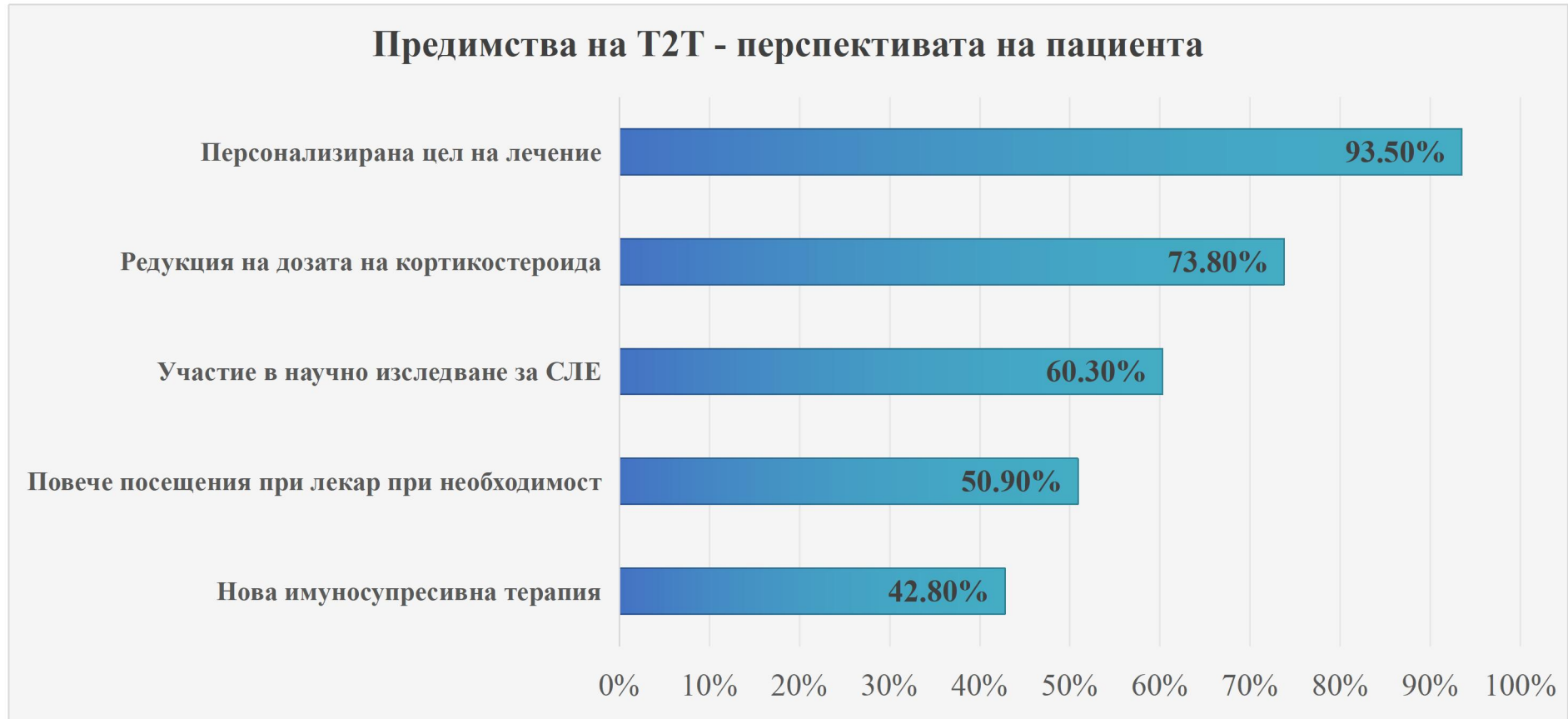
Таблица 13: Демографски и клинични характеристики в група III (n=863)

Качеството на живот QoL е посочено като най-важна цел на лечението, което подчертава значението му при проследяването на пациентите със СЛЕ.



Фиг. 37: T2T цели - перспективата на пациента

Персонализираната терапевтичната цел и редукцията на дозата на кортикостероидите са оценени главно като предимства на T2T.



Фиг. 38: Предимства на T2T - перспективата на пациент

VI. Обсъждане на резултатите

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е хронично заболяване с множество клинични прояви, което води до значително влошаване на свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) и качеството на живот (QoL) дори при правилно лечение и постигната ремисия. Преживяемостта и прогнозата са се подобрили значителни през последните десетилетия, следователно оптималните цели на лечение са постигането на ниска болестна активност и ремисия. Комплексната имунопатогенеза и хетерогенността на клиничните манифестации представляват предизвикателство при проследяването на пациентите (Kaul et al, 2016). Оценката на HRQoL е разгледана и присъства във всички съвременните препоръки за лечение и проследяване на пациентите със СЛЕ. Концепцията “treat-to-target” или “лекувай до постигане на целта” също е насочена към оптимизиране на качеството на живот (Fanouriakis A et al, 2024; Parra Sánchez et al, 2022).

Свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) е резултат от влиянието на заболяването върху възприятието на пациентите за физическото, психологическото и социалното благополучие (Panopalis et al, 2006). В изследваната популация от група I всички домейни на генеричния въпросник SF-36 са засегнати, най-вече общото здраве общото здраве, следвано от жизнеността и физическата болка. В изследваната популация са понижени и обобщените скорове за физическо (PCS) и ментално (MCS) благополучие. СЛЕ-специфичният LupusQoL откри специфични за лупуса области, които са засегнати в изследваната популация - най-влошени домейни са интимните връзки, следвани от тежест за

другите и външния вид. Получените резултати се подкрепят от анализа на литературните данни, които показва, че нарушената сексуалната функция е често срещан проблем при СЛЕ, като нарушенията в интимните взаимоотношения се наблюдават сигнификантно по-често при СЛЕ в сравнение със здрави контроли и други хронични заболявания (García Morales et al, 2013; Yin et al, 2017). Пациентите със СЛЕ имат и тревоги относно външния вид, свързани както с кожното ангажиране като клинична проява на СЛЕ, така и с провежданата терапия - употребата на кортикостероиди и характерните за нея промени във външния вид (Jolly et al, 2012; Ruiz-Arruza et al, 2014).

Стратегии, насочени към постигането на ниска болестна активност и предотвратяването на увреда, или т. нар. “treat-to-target” концепция, следва да доведат като цяло и до подобрене на HRQoL на пациентите. С настоящето проучваме установяваме, че в изследваната популация липсва статистически значима връзка между болестната активност, оценена както чрез SLEDAI-2K, така и чрез SLE-DAS, и HRQoL. Анализът показва също така и липса на статистически значима зависимост между липсата на настъпила увреда SLICC-SDI=0 и HRQoL.

Прецизната и точна оценка на болестна активност при сложни и хетерогенни заболявания като СЛЕ остава предизвикателство. SLE-DAS е относително скорошно допълнение към арсенала от инструменти за оценка на болестна активност при СЛЕ (Jesus et al, 2019). При сравнение на новия калкулатор за болестна активност SLE-DAS със “златния стандарт” SLEDAI-2K се установява силна корелация. Две проучвания демонстрират сходство между двата

инструмента за болестна активност и при оценката на HRQoL. Следователно нашите данни са в подкрепа на натрупаните доказателства, че SLE-DAS е подходящ за употреба в рутинната практика и клиничните изследвания при СЛЕ (Jesus et al, 2019; Abdelhady et al, 2021; Lai et al, 2021; Onishi et al, 2023).

По отношение на SLE-DAS базираната дефиниция за ниска болестна активност, а именно $SLE-DAS \leq 2.48$ и текуща доза на КС $\leq 7.5\text{mg/дневно}$, отново не се наблюдава статистически значима разлика в качеството на живот на пациентите, постигнали ниска болестна активност и тези, които не са. Получените резултати се различават от тези на авторския колектив на Golder et al, които установяват, че постигането състояние на ниска болестна активност LLDAS (lupus low disease activity state) се асоциира с по-добри резултати по отношение на HRQoL (Golder et al, 2017). Нашите данни обособяват качеството на живот като отделен параметър за проследяване, както е препоръчано от съвременните ръководства, тъй като може да корелирала слабо с ниската болестна активност (Fanouriakis A et al, 2024).

Въз основа на получените резултати може да направим заключение, че липсва статистически значима връзка между HRQoL, ниската болестна активност и увредата в изследваната популация. Резултатите ни се доближават до тези на редица автори, които наблюдават ниска до липсваща връзка между отделните параметри (Gladmaan et al, 1997; Gonzalez-Rodriguez et al, 2010; Garcia-Carrasco et al, 2012; Baba et al, 2018). Оценката на HRQoL в допълнение към обективната клинична оценка на заболяване като болестна активност и увреда позволява по-цялостен подход, който обхваща не само

клинично състояние, но също така физическото, социалното и психологическото функциониране на пациентите със СЛЕ, а именно тяхното HRQoL (Morand et al, 2023).

Други важни фактори, влияещи върху HRQoL, са разнообразните клинични прояви на СЛЕ (кожни, неврологични, бъбречни и мускулно-скелетни) и съпътстващите заболявания (фибромиалгия и депресия). В изследваната популация в група I 95% от пациентите са с положителни антинуклеарни антитела (ANA), което е в съответствие с EULAR/ACR класификационните критерии за СЛЕ от 2019г., които изискват ANA \geq 1:80 като входящ критерии (Aringer et al, 2019).

Засягане на бъбреците се наблюдава при 30-60% от пациентите със СЛЕ, а въпреки одобрените нови терапии съществуват множество непосредствени нужди в лечението на лупусния нефрит (Anders et al, 2020; Parodis et al, 2022). Проведените от нас изследвания установяват, че е налице статистически достоверна разлика по отношение на средните резултати на HRQoL, оценено както с SF-36, така и с LupusQoL, и наличието на бъбречното ангажиране, т.е. тази разлика не е случайна и е породена именно от изследвания фактор - бъбречно ангажиране. Наличието на клинични манифестации от страна на бъбреците обичайно се свързва с по-лошо HRQoL (Appenzeller et al, 2009; Jolly et al, 2017). Проучвания, сравняващи различните схеми на приложение на циклофосфамид при лупусен нефрит, демонстрират само краткотрайно подобрене на HRQoL (Dussan et al, 2008). Post-hoc анализи пък показват, че HRQoL при бъбречно ангажиране остава влошено въпреки добрия отговор към терапията (Gomes et al, 2021). Въз основа на нашите резултати може

да заключим, че интервенции, насочени към лечението на LN, ще подобрят и HRQoL.

Въпреки одобрението на нови лекарства при СЛЕ няма дефинирани успешни терапевтични стратегии, насочени към подобряване на HRQoL при пациентите със СЛЕ (Felten et al, 2023). Настоящото проучване не установи статистически значима връзка между провежданото лечение и HRQoL. Според последните препоръки на EULAR всички пациенти със СЛЕ трябва да приемат антималярин в доза 5mg/kg тегло при липса на противопоказания. В изследваната популация в група I по-малко от половината пациенти провеждат терапия с антималярин (HCQ). Въпреки известните ефекти на антималяринните средства по отношение на подобряване на оцеляване и предотвратяване на обострянията в изследваната популация не се наблюдава подобрене на HRQoL при терапията с HCQ. Резултатите ни са сходни с тези при група френски пациенти с лупус, при които е изследвана връзката между нивата на HCQ в кръвта и HRQoL (Alarcon et al, 2007; Jolly et al, 2016). Други проучвания показват връзка между употребата на антималярин и доброто HRQoL (Elera-Fitzcarrald et al, 2018). Следователно ролята на различните терапевтични режими за подобряване на HRQoL все още е спорна.

Най-логичните предиктори за влошено HRQoL при СЛЕ са социодемографски фактори като по-напреднала възраст, бедност и по-ниско ниво на образование (Alarcon et al, 2004; Kulczynska et al, 2010; Golder et al, 2017). В група I при изследване на социодемографските фактори се установи зависимост между възрастта и физическото функциониране като тази зависимост е

обратна: т.е. нарастването на възрастта води до намаляване или влошаване на физическото функциониране при пациентите със СЛЕ в изследваната популация. В група II когато резултатите се сравняват по възрастови групи, по-възрастните пациенти съобщават за значително по-ниско QoL в сравнение с по-младите пациенти. Следователно резултатите от нашето проучване подкрепят редица проучвания, които установяват, че от социодемографските фактори именно напредналата възраст на пациентите е предиктор за влошено HRQoL при СЛЕ.

Предимствата на “treat-to-target” по отношение дългосрочните ползи за пациента като постигане на ниска болестна активност и ремисия са неоспорими. Подобреното оцеляване на пациентите със СЛЕ не върви паралелно с подобрене в HRQoL. Обективната оценка на лекаря за активността на болестта и увредата не улавят като цяло перспектива на пациентите. СЛЕ засяга сравнително младо население, а клиничните прояви на болестта могат да имат далечни психологически и социални последици предвид очакваната продължителност на живота на тези пациенти (Fanouriakis A et al, 2024; Parra Sánchez et al, 2022).

В изследваната популация за първи път се обръща внимание на нагласата на пациентите към концепция “treat-to-target”. Като най-важна цел на лечението се посочна именно подобреното на качеството на живот, което подчертава значението му при проследяването на пациентите със СЛЕ. Адресирането на факторите, свързани с HRQoL, може да подобри цялостното функциониране на пациентите и тяхното придържане към лечението.

Към нефармакологични стратегии за лечение с доказана положителна връзка както върху физическото, така и върху менталното здраве и нивата на умора е редовната физическа активност (Parodis et al, 2023). Оптималната връзка между пациентите и техните лекуващи лекари, както и т. нар. споделени решения “shared-decision” относно провежданата терапия се оказват успешни и ползотворни нефармакологични стратегии за лечение (Beusterien et al, 2013; Georgoroulou et al, 2018).

Нашите резултати от популацията пациенти в група III подкрепят персонализирането на терапевтичната цел и редуцията на кортикостероидите като основни предимства на “treat-to-target” стратегията.

Перспективата на пациента е необходима за улавяния на цялостното въздействие на СЛЕ върху живота на пациентите. Оценката на СЛЕ изисква и оценка на HRQoL, която може да бъде извършена чрез генерични и/или лупус-специфични въпросници, които са преминали успешно валидиране и притежават адекватни психометрични свойства.

L-QoL е СЛЕ-специфичен инструмент за оценка на QoL, състоящ се 25 въпроса, даващи обобщена оценка за ефектите на СЛЕ и провежданото лечение върху QoL. На всеки въпрос се отговаря с вярно/невярно, резултатите варират от 0 до 25, като по-високият резултат говори за по-влошено QoL. Въз основа на резултатите от проведеното проучване в група II L-QoL е успешно преведен и адаптиран на български. Българската версия на L-QoL е подходяща и изчерпателна. L-QoL се опълва бързо и лесно (средно за 2 мин и половина), което го прави идеален за използване в клинични

условия. Българската версия на L-QoL е надежден и валиден въпросник с необходимите психометрични свойства, подходящ е за употреба при задълбочената оценка на влиянието на СЛЕ върху QoL.

В процеса на валидиране новата езикова версия демонстрира отлична вътрешна съгласуваност, надеждност на повторното използване на един и същ тест и е в състояние да открие значими разлики между пациентите със СЛЕ по отношение на възприеманото общо здраве, тежестта на заболяването и наличието на обостряне. Тези резултати са сходни с резултатите при първоначалното валидиране, където Nottingham Health Profile (NHP) е използван за сравнение. Най-високата корелация е между нивото на енергия при NHP, което потвърждава, че умората има значително влияние върху QoL (Doward et al, 2009).

Въпреки че е препоръчан от Британското дружество по ревматология за употреба при пациенти със СЛЕ, настоящото проучване за валидиране, а също и други проучвания, не подкрепят употребата на SF-36 поради незадоволителните му психометрични свойства (Gordon et al, 2018). Това не е изненадващо, като се има предвид, че SF-36 е генеричен въпросник, предназначен за употреба при различни групи заболявания. Генеричните въпросници като цяло са недостатъчно чувствителни към улавяне на вариациите в здравословното състояние на пациенти с лупус. Много генерични въпросници са адаптирани на множество езици; те обаче може да не са достатъчни за улавяне симптоми или проблеми, засягащи конкретно пациента със СЛЕ. Тъй като L-QoL е разработен в хода на интервюта с пациенти с лупус се смята, че всички твърдения са от значение за пациентите (Doward et al, 2009). Следователно, болест-

специфичните въпросници трябва да бъдат включени в оценката на QoL, тъй като те могат да бъдат по-чувствителни към промяна от генеричните инструменти и в този ред на мисли по-подходящи за оценяване на специфични терапевтични интервенции при СЛЕ.

L-QoL има предимство пред другите въпросници, тъй като осигурява единен и едноизмерен резултат, представляващ цялостното въздействие на СЛЕ и провежданото лечение върху пациента. Малкият брой мъже пациенти със СЛЕ в извадката не позволи да се изчислят разликите в L-QoL резултатите по пол.

В крайна сметка българската версия на L-QoL е валиден и надежден индикатор за QoL при СЛЕ. Новата езикова версия може да се използва в международни проучвания и клинични изпитвания за оценка на тежестта на заболяването от гледна точка на пациента. L-QoL може да се прилага и в рутинната клинична практика за проследяване на QoL на пациенти с лупус в България (приложение 4).

VII. Изводи

- 1) Няма статистически значима връзка между качеството на живот, болестната активност и настъпилата увреда в изследваната популация, следователно качеството на живот се обособява като отделен параметър за проследяване.
- 2) Има връзка между качеството на живот и бъбречното ангажиране. Следователно, остава предположението, че интервенции, насочени към лечението на бъбречното заболяване, също ще подобрят и докладваното от пациентите качество на живот.
- 3) Новият калкулатор за оценка на болестна активност SLE-DAS е валиден и надежден инструмент.
- 4) Българската версия на L-QoL демонстрира отлични психометрични свойства, следователно е валиден и надежден индикатор за QoL.
- 5) Новата езикова версия може да се използва за оценка на QoL в международни изследвания и клинични изпитвания за оценка на тежестта на заболяването от гледната точка на пациента.
- 6) L-QoL може да се прилага и в рутинната клинична практика за проследяване на QoL на пациенти с лупус в България.
- 7) Стратегията „treat-to-target“ (T2T) или “лекувай до постигане на целта” се възприема положително от пациентите, като предимствата надвижават недостатъците.
- 8) Качеството на живот, посочено като най-важна цел на лечението, подчертава значението му за пациентите със СЛЕ.

VIII. Приноси

- Лупус-специфичният въпросник L-QoL е успешно адаптиран и валидиран за употреба в България.
- За първи път в България е проведено задълбочено изследване на факторите, които влияят върху качеството на живот на пациентите със системен лупус еритематозус, проучена е връзката между болестната активност, настъпила увреда, провеждана терапия, клинични манифестации и качеството на живот на пациентите със СЛЕ.
- За първи път в България е проучен новият калкулатор за болестна активност SLE-DAS, както и връзката му с QoL.
- За първи път в България е проучена нагласата на пациентите към имплементирането на „treat-to-target” (T2T) концепцията при СЛЕ, като данните са съпоставени с пациентите със СЛЕ от различни европейски държави.
- Приноси с потвърдителен характер: Потвърди се важноста на качеството на живот като отделен параметър при проследяването на пациентите със СЛЕ.

IX. Научна и публикационна активност във връзка с дисертационния труд

1. Публикации по дисертационния труд:

- 1) **Pencheva DT**, Coffey A, McKenna SP, Monov SV. Adaptation and validation of the Bulgarian version of the Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL). *Clin Rheumatol.* 2023 Jul;42(7):1811-1817. doi: 10.1007/s10067-023-06523-w. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36913029. (IF=3.65)
- 2) **Pencheva DT**, Heaney A, McKenna SP, Monov SV. Adaptation and validation of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire for use in Bulgaria. *Rheumatol Int.* 2020 Dec;40(12):2077-2083. doi: 10.1007/s00296-020-04686-2. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32814987. (IF=2.361)
- 3) Mucke J, **Pencheva D**, Parra Sanchez A, Cramer K, Schneider M, Bultink I Treat to target in systemic lupus erythematosus from the patients' perspective – results from an international patient survey - приета за публикация в *Clinical and Experimental Rheumatology* (IF=3.7)

2. Научни съобщения във връзка с дисертационния труд:

- 1) **Pencheva D**, Monov S P112 Association of lupus low disease activity with health-related quality of life *Lupus Science & Medicine* 2024;11:doi: 10.1136/lupus-2024-el.166
- 2) Mucke J, **Pencheva D**, Parra Sanchez A, et al S02.1 Treat to target in systemic lupus erythematosus from the patients' perspective – results from an international patient survey *Lupus Science & Medicine* 2022 ;9:doi: 10.1136/lupus-2022- elm2022.5
- 3) Mucke J, **Pencheva D**, Parra Sanchez A, et al OP0141 TREAT TO TARGET IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS FROM THE

PATIENTS' PERSPECTIVE – RESULTS FROM AN INTERNATIONAL PATIENT SURVEY *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:90-91.

- 4) Adaptation and validation of the Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life (L-QoL) questionnaire for use in Bulgaria” - Lupus Academy`s 11th Annual Meeting (8-10th April 2022, Florence, Italy)
Спечелена награда за постер “Lupus Academy Poster Award 2022”
- 5) Patient-reported outcomes in a Bulgarian population of systemic lupus erythematosus patients” – 10th Annual (Virtual) Lupus Academy Meeting (16th-18th April 2021)
- 6) Case report of new-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy” - Lupus Academy`s 9th Annual Meeting (11-13th Sept 2020)
- 7) Съвременно лечение на системен лупус еритематозус, 40-ти юбилеен национален конгрес по ревматология, 28 септември - 1 октомври 2023г., Правец
- 8) Умора при лупус, Национална конференция по ревматология, 29 септември - 2 октомври 2022г., Златни пясъци
- 9) От патогенезата до лечението на лупус - нови терапевтични възможности за подобряване качеството на живот при пациенти със системен лупус еритематозус, Втора национална конференция на БРА 17-19 март 2022г., София
- 10) Оценка на качеството на живот при пациенти със системен лупус еритематозус, Първа национална конференция на БРА 24-27 септември 2020г., София

Х. Библиография

1. **Монов, С**, Невролупус, 2013, УИ „СУ Климент Охридски”, 1-200.
2. **Монова Д**, Монов С, Лупусни нефрити, Нефролофия, Раздел 8, стр. 295 - 320, София, 2015
3. **Рашков Р**, Монов С, Иванова М, Калинова Д, Стоилов Н, Здравкова Я: Системен лупус еритематозус - Консенсус Българскоо дружество по ревматология, март 2019
4. **Рашков, Р**, Фармакотерапевтичен справочник по ревматология, 50-60, 2017
5. **Abdelhady EI**, Rabie M, Hassan RA. Validity of systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) for definition of lupus low disease activity state (LLDAS). *Clin Rheumatol*. 2021 Nov;40(11):4553–4558.
6. **Aggarwal R**, Wilke CT, Pickard AS, et al. Psychometric properties of the EUROQOL-5D and short form-6D in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36:1209–1216.
7. **Ahn GE**, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumtol*. 2012 Apr 1;7(2):217-227. doi: 10.2217/IJR.12.4. PMID: 22737181; PMCID: PMC3380630.
8. **Alarcon GS**, McGwin G Jr., Uribe A, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum*. 2004;51:465–474.
9. **Alarcon GS**, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1168–1172.
10. **Albrecht J**, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005;125:889–94.
11. **Anders HJ**, Ramesh S, Ming-hui Z, et al. Lupus nephritis (primer). *Nature Reviews* 2020.
12. **Appenzeller S**, Clarke AE, Panopalis P, et al. The relationship between renal activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36:947–952.
13. **Aringer M**, Costenbader K, Daikh D et al 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

- Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566.
14. **Ariza-Ariza R**, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. EuroQoL is a useful instrument for assessing the health-related quality of life of the patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14:334–335.
 15. **Arnaud L**, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 5;59(Suppl5):v29-v38. doi: 10.1093/rheumatology/keaa382. PMID: 33280012; PMCID: PMC7719040.
 16. **Arnaud L**, Gavand PE, Voll R et al Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 1;58(6):987-996. doi: 10.1093/rheumatology/key398. PMID: 30597077.
 17. **Assunção H**, Jesus D, Larosa M, Henriques C, Matos A, Le Guern V, Rubiño F, da Silva JAP, Rua-Figueroa I, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Inês LS. Definition of low disease activity state based on the SLE-DAS: derivation and validation in a multicentre real-life cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Aug 3;61(8):3309-3316. doi: 10.1093/rheumatology/keab895. PMID: 34864894.
 18. **Azizoddin DR**, Weinberg S, Gandhi N, et al. Validation of the LupusPRO version 1.8: an update to a disease-specific patient reported outcome tool for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:728–737.
 19. **Azizoddin DR**, Olmstead R, Cost C, Jolly M, Ayeroff J, Racaza G, Sumner LA, Ormseth S, Weisman M, Nicassio PM. A multi-group confirmatory factor analyses of the LupusPRO between southern California and Filipino samples of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017 Aug;26(9):967-974. doi: 10.1177/0961203316686706. Epub 2017 Jan 6. PubMed PMID: 28059025.
 20. **Baba S**, Katsumata Y, Okamoto Y, et al. Reliability of the SF-36 in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and its associations with disease activity and damage: a two-consecutive year prospective study. *Lupus.* 2018;27:407–416.
 21. **Bae SC**, Koh HK, Chang DK, et al. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(6):405–409.
 22. **Bauernfeind B**, Aringer M, Prodinger B, et al. Identification of relevant concepts of functioning in daily life in people with systemic

- lupus erythematosus: a patient Delphi exercise. *Arthritis Rheum.* 2009;61:21–28.
23. **Beusterien K**, Bell JA, Grinspan J et al. Physicianpatient interactions and outcomes in systemic lupus erythematosus (SLE): a conceptual model. *Lupus* 2013; 22:1038–45.
 24. **Becker-Merok A**, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33:1570–1577.
 25. **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 Jun;35 :630–640.
 26. **Brazier J**, Usherwood T, Harper R, et al. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1115–1128.
 27. **Calman KC**. Quality of life in cancer patients – an hypothesis. *J Med Ethics.* 1984;10:124–127
 28. **Carter LM**, Gordon C, Yee C-S, et al. Easy-BILAG: a new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Jan;61(10):4006–4015.
 29. **Castelino M**, Abbott J, McElhone K, et al. Comparison of the psychometric properties of health-related quality of life measures used in adults with systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:684–696.
 30. **Cella D**, Riley W, Stone A, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:1179–1194.
 31. **Chakka S**, Krain RL, Concha JSS, et al. The CLASI, a validated tool for the evaluation of skin disease in lupus erythematosus: a narrative review. *Ann Transl Med* 2021;9:431.
 32. **Chehab G**, Carnarius H, Schneider M. What matters for lupus patients? *Presse Med.* 2014 Jun;43(6 Pt 2):e197-207. doi: 10.1016/j.lpm.2014.03.004. Epub 2014 May 1. PMID: 24791601.
 33. **Chehab G**, Richter J, Sander O, Fischer-Betz R, Ostendorf B, Al-Neyadi T, Vordenbäumen S, Acar H, Brinks R, Schneider M. Validation and evaluation of the German version of the Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2015 May-Jun;33(3):354-9. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25797042.
 34. **Chessa E**, Piga M, Arnaud L. Physician global assessment in systemic lupus erythematosus: can we rely on its reliability? *Ann Rheum Dis.* 2022 May;81(5):e79. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217632. Epub 2020 May 27. PMID: 32461207.

35. **Cornet A**, Andersen J, Mylly K, Edwards A, Arnaud L. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. *Lupus Sci Med*. 2021 Apr;8(1):e000469. doi: 10.1136/lupus-2020-000469. PMID: 33849920; PMCID: PMC8051432.
36. **Daleboudt GM**, Berger SP, Broadbent E, et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. *Psychol Health Med*. 2011;16:393–404.
37. **Dall’Era M**, Bruce IN, Gordon C, et al. Current challenges in the development of new treatments for lupus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):729–35.
38. **de Araujo AL**, Paliare IC, de Araujo MI, et al. [The association of fibromyalgia and systemic lupus erythematosus change the presentation and severity of both diseases?]. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55:37–42.
39. **Doria A**, Rinaldi S, Ermani M, Salaffi F, Iaccarino L, Ghirardello A et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43: 1580-6.
40. **Doward LC**, McKenna SP. Defining patient-reported outcomes. *Value Health* 2004; 7(Suppl 1): S4–S8 .
41. **Doward LC**, McKenna SP, Whalley D, et al. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:196–200.
42. **Dua AB**, Touma Z, Toloza S, et al. Top 10 recent developments in health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:380.
43. **Dussan KB**, Magder L, Brodsky RA, et al. High dose cyclophosphamide performs better than monthly dose cyclophosphamide in quality of life measures. *Lupus*. 2008;17:1079–1085
44. **Düsing C**, Chehab G, Richter J, Acar H, Brinks R, Schneider M. Developing a cause differentiation of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) – Aa retrospective single centre analysis 10.1136/lupus-2018-abstract.201
45. **Elera-Fitzcarrald C**, Fuentes A, González LA, Burgos PI, Alarcón GS, Ugarte-Gil MF. Factors affecting quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: important considerations and potential interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Nov;14(11):915-931. doi: 10.1080/1744666X.2018.1529566. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30266076.
46. **Elera-Fitzcarrald C**, Alva M, Gamboa-Cardenas R, et al. Factors associated with health-related quality of life in Peruvian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27:913–919.

47. **Elkington JR.** Medicine and quality of life. *Ann Intern Med.* 1966;64:711-714.
48. **Fanouriakis A,** Kostopoulou M, Andersen J, et al EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:15-29.
49. **Felten R,** Scherlinger M, Mertz P, Chasset F, Arnaud L, New biologics and targeted therapies in systemic lupus: From new molecular targets to new indications. A systematic review, *Joint Bone Spine*, Volume 90, Issue 2, 2023, 105523
50. **Fernandez M,** Gs A, McGwin G Jr., et al. Using the Short Form 6D, as an overall measure of health, to predict damage accrual and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: XLVII, results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 2007;57:986–992
51. **Fortin PR,** Abrahamowicz M, Ferland D, et al. Canadian Network For Improved Outcomes In Systemic Lupus. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1796–1804
52. **Franklyn K,** Lau CS, Navarra SV for the Asia-Pacific Lupus Collaboration, et al Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1615-1621.
53. **Furie RA,** Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus Responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61:1143–51.
54. **Furie R,** Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918–3930.
55. **Furie R,** Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Feb;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962.
56. **Furie RA,** Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019Dec1; 1:e208–19
57. **Furie R,** Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep;383(12):1117–1128.

58. **García Morales M**, Callejas Rubio JI, PeraltaRamírez MI, Henares Romero LJ, Ríos Fernández R, Camps García MT et al. Impaired sexual function in women with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus* 2013;22:987-95.
59. **Garcia-Carrasco M**, Mendoza-Pinto C, Cardiel MH, et al. Health related quality of life in Mexican women with systemic lupus erythematosus: a descriptive study using SF-36 and LupusQoL(C). *Lupus*. 2012;21:1219–1224.
60. **Georgopoulou S**, Prothero L, D’Cruz DP. Physician-patient communication in rheumatology: a systematic review. *Rheumatol Int* 2018;38:763–75.
61. **Gladman DD**, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288–291.
62. **Gladman DD**, Urowitz MB, Kagal A, et al. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):377–379.
63. **Gladman DD**, Urowitz MB, Gough J, et al. Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus. *J Rheumatol*. 1997;24:2145–2148.
64. **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;39:363–9
65. **Golder V**, Kandane-Rathnayake R, Hoi AY, Huq M, Louthrenoo W, An Y, Li ZG, Luo SF, Sockalingam S, Lau CS, Mok MY, Lateef A, Franklyn K, Morton S, Navarra ST, Zamora L, Wu YJ, Hamijoyo L, Chan M, O’Neill S, Goldblatt F, Nikpour M, Morand EF; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):62. doi: 10.1186/s13075-017-1256-6. PMID: 28320433; PMCID: PMC5359963.
66. **Golder V**, Kandane-Rathnayake R, Huq M, et al. Lupus low disease activity state as a treatment endpoint for systemic lupus erythematosus: a prospective validation study. *Lancet Rheumatol*. 2019 Oct 1; 1(2)e95–102.
67. **Golder V**, Kandane-Rathnayake R, Hoi AY, Huq M, Louthrenoo W, An Y, Li ZG, Luo SF, Sockalingam S, Lau CS, Mok MY, Lateef A, Franklyn K, Morton S, Navarra ST, Zamora L, Wu YJ, Hamijoyo L, Chan M, O’Neill S, Goldblatt F, Nikpour M, Morand EF; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):62. doi:

- 10.1186/s13075-017-1256-6. PMID: 28320433; PMCID: PMC5359963.
68. **Gomez A**, Qiu V, Cederlund A, Borg A, Lindblom J, Emamikia S, Enman Y, Lampa J, Parodis I. Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 16;8:651249. doi: 10.3389/fmed.2021.651249. PMID: 33937290; PMCID: PMC8085308.
69. **Gonzalez-Rodriguez V**, Peralta-Ramirez MI, Navarrete-Navarrete N, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of a disease-specific quality of life measure in patients with systemic lupus erythematosus: the lupus quality of life. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:13–16.
70. **Gordon C**, Amissah-Arthur MB, Gayed M et al for the British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group, The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults, *Rheumatology*, Volume 57, Issue 1, January 2018, Pages e1-e45, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex286>
71. **Gordon, C.** et al. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: a European patient-driven online survey. *Rheumatology (Oxford)* 52, 2292–2301 (2013).
72. **Griffiths B**, Emery P, Ryan V, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:723–732
73. **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 Jul;86(7):447–458.
74. **Hanly JG** et al. Mood disorders in systemic lupus erythematosus: results from an international, inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 67, 1837–1847 (2015)
75. **Hanly JG**, Urowitz MB, Su L, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:529–535.
76. **Hawker G**, Gabriel S, Bombardier C, et al. A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993 Apr;20(4):657–660.
77. **Hochberg MC**. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928. PMID: 9324032.

78. **Holloway L**, Humphrey L, Heron L, et al. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:116.
79. **Isenberg DA**, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. development and initial validation of an updated version of the British isles lupus assessment group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:902–6.
80. **Ishiguro M**, Hashizume H, Ikeda T, et al. Evaluation of the quality of life of lupus erythematosus patients with cutaneous lesions in Japan. *Lupus*. 2014;23:93–101.
81. **Jesus D**, Rodrigues M, Matos A, et al. Performance of SLEDAI-2K to detect a clinically meaningful change in SLE disease activity: a 36-month prospective cohort study of 334 patients. *Lupus* 2019;28(5):607–12.
82. **Jesus D**, Matos A, Henriques C, et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:365–371.
83. **Jesus D**, Larosa M, Henriques C et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1568–74.
84. **Jesus, D.**, Henriques, C., Matos, A., Doria, A. and Inês, L.S. (2024), SLE-DAS remission and low disease activity states discriminate drug from placebo and better health-related quality of life. *Arthritis Care Res*. Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1002/acr.25305>
85. **Johnson SR**, Gladman DD, Brunner HI, et al. Evaluating the construct of damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75:998–1006
86. **Jolly M**, Pickard AS, Mikolaitis RA, Cornejo J, Sequeira W, Cash TF et al. Body image in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Behav Med* 2012;19:157-64.
87. **Jolly M**, Toloza S, Goker B, Clarke AE, Navarra SV, Wallace D, Weisman M, Mok CC. Disease-specific quality of life in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):257-264. doi: 10.1177/0961203317717082. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28728507
88. **Jolly M**. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? *J Rheumatol*. 2005;32:1706–1708.
89. **Jolly M**, Pickard AS, Block JA, et al. Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:56–65.

90. **Jones JT**, Carle AC, Wootton J, et al. Validation of Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Short Forms for use in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:133–142.
91. **Jolly M**, Pickard AS, Wilke C, et al. Lupus-specific health outcome measure for US patients: the LupusQoL-US version. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:29–33.
92. **Jolly M**, Galicier L, Aumaitre O, et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus: description in a cohort of French patients and association with blood hydroxychloroquine levels. *Lupus*. 2016;25:735–740.
93. **Jump RL**, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol* 2005;32:1699-705.
94. **Kasturi S**, Szymonifka J, Burket JC, et al. Feasibility, validity, and reliability of the 10-item Patient Reported Outcomes Measurement Information System Global Health Short Form in outpatients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;45:397–404.
95. **Karimi M**, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016 Jul;34(7):645-9. doi: 10.1007/s40273-016-0389-9. PMID: 26892973.
96. **Karlson E**, Daltroy L, Rivest C et al.: Validation of a Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus* 2003; 12: 280-6
97. **Kaul A**, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, Ruiz-Irastorza G, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39. PMID: 27306639.
98. **Kawka L**, Sarmiento-Monroy JC, Mertz P, Pijnenburg L, Rinagel M, Ugarte-Gil MF, Geneton S, Blaess J, Piga M, Arnaud L. Assessment and personalised advice for fatigue in systemic lupus erythematosus using an innovative digital tool: the Lupus Expert system for the Assessment of Fatigue (LEAF) study. *RMD Open*. 2023 Dec 6;9(4):e003476. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003476.
99. **Kernder A**, Düsing C, Richter J, Brinks R, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Aringer M, Schneider M, Chehab G. Factors detrimental to work productivity and daily activities in systemic lupus erythematosus patients - Analysis of the German LuLa study. *Lupus*. 2021 Oct;30(12):1931-1937. doi: 10.1177/09612033211045063. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739350.
100. **Kernder A**, Richter JG, Fischer-Betz R, et al. Quality of care predicts outcome in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional

- analysis of a German long-term study (LuLa cohort). *Lupus*. 2020;29(2):136-143. doi:10.1177/0961203319896626
101. **Kiani AN**, Strand V, Fang H, et al. Predictors of self-reported health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1651–1657.
 102. **Klein R**, Moghadam-Kia S, Taylor L, et al. Quality of life in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:849–858.
 103. **Kosinski M**, Gajria K, Fernandes AW, Cella D. Qualitative validation of the FACIT-fatigue scale in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Apr;22(5):422-30. doi: 10.1177/0961203313476360. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23423250.
 104. **Krupp LB**, LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., and Steinberg, A.D.(1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46, 1121-1123.).
 105. **Kulczycka L**, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E. Quality of life and satisfaction with life in SLE patients-the importance of clinical manifestations. *Clin Rheumatol*. 2010;29:991–997.
 106. **Kuriya B**, Gladman DD, Ibanez D, et al. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59:181–185.
 107. **Lai, N.-S.**; Lu, M.-C.; Chang, H.-H.; Lo, H.-C.; Hsu, C.-W.; Huang, K.-Y.; Tung, C.-H.; Hsu, B.-B.; Wu, C.-H.; Koo, M. A Comparison of the Correlation of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) with Health-Related Quality of Life. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 2137.
 108. **Leong KP**, Kong KO, Thong BY, et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1267–1276.
 109. **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 Sep;32(9):1107–1118
 110. **Liang H**, Tian X, Cao L-Y, et al. Effect of psychological intervention on Healthrelated quality of life in people with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Int J Nurs Sci* 2014;1:298–305.
 111. **Larosa M**, Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, et al. SLE-DAS in the first trimester of gestation predicts maternal lupus

- flares later in pregnancy. *Front Pharmacol*; 12. Epub ahead of print 16 April 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.660123.
112. **Mahmoud K**, Zayat AS, Yusof MYM, et al. Ultrasound to identify systemic lupus erythematosus patients with musculoskeletal symptoms who respond best to therapy: the US evaluation for mUsculoskeletal lupus longitudinal Multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:5194–204.
 113. **Mahieu M**, Yount S, Ramsey-Goldman R. Patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:253–263.
 114. **Magro-Checa C**, Lj B-VDV, Ha M, et al. Outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus based on clinical phenotypes; prospective data from the Leiden NP SLE cohort. *Lupus*. 2017;26:543–551
 115. **Malvar A**, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1338–44.
 116. **McElhone K**, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:633–643.
 117. **McElhone K**, Abbott J, Gray J, et al. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study. *Lupus*. 2010;19:1640–1647.
 118. **McElhone K**, Abbott J, Shelmerdine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57:972–979
 119. **Merrill JT**, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–233.
 120. **Monahan RC**. Beart-van de Voorde LJJ, Steup-Beekman GM, et al. Neuropsychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: impact on quality of life. *Lupus*. 2017;26:1252–1259.
 121. **Monov S**, Monova D. Classification criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: do they need a discussion? *Hippokratia*. 2008 Apr;12(2):103-7. PMID: 18923663; PMCID: PMC2464312.
 122. **Morand EF**, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan;382(3):211–221.

123. **Morand EF**, Fernandez-Ruiz R, Blazer A, Niewold TB. Advances in the management of systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2023 Oct 26;383:e073980. doi: 10.1136/bmj-2022-073980. PMID: 37884289.
124. **Morand EF**, Trasieva T, Berglind A, et al. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):706–713
125. **Mucke J**, Kuss O, Brinks R, Schanze S, Schneider M. LUPUS-BEST-treat-to-target in systemic lupus erythematosus: study protocol for a three-armed cluster-randomised trial. *Lupus Sci Med*. 2021 Jul;8(1):e000516. doi: 10.1136/lupus-2021-000516. PMID: 34253649; PMCID: PMC8268883.
126. **Navarrete-Navarrete N**, Peralta-Ramirez MI, Sabio JM, et al. Quality of life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy. *Lupus*. 2010;19:1632–1639.
127. **Navarra SV**, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–731.
128. **Nikpour M**, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1152–8.
129. **O’Dwyer T**, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: a systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:204–15.
130. **Olesińska M**, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018;56(1):45-54. doi: 10.5114/reum.2018.74750. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29686443; PMCID: PMC5911658
131. **Onishi A**, Tsuji H, Takase Y, Nakakubo Y, Iwasaki T, Kozuki T, Yoshida T, Shirakashi M, Onizawa H, Hiwa R, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Yoshifuji H, Tanaka M, Morinobu A. Comparisons of SLE-DAS and SLEDAI-2K and classification of disease activity based on the SLE-DAS with reference to patient-reported outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Dec 1;62(12):3909-3915.
132. **Oon S**, Huq M, Golder V, et al. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) discriminates responders in the BLISS-52 and BLISS-76 phase III trials of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 May;78(5):629–633.
133. **Panopalis P**, Clarke AE. Quality of life in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2006;13:321–324.

134. **Parra Sánchez AR**, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar;18(3):146-157. doi: 10.1038/s41584-021-00739-3. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35039665.
135. **Parodis I**, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2020;7:e000389.
136. **Parodis I**, Adamichou C, Aydin S, et al. Per-protocol repeat kidney biopsy portends relapse and long-term outcome in incident cases of proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:3424–34.
137. **Parodis I**, Houssiau FA. From sequential to combination and Personalised therapy in lupus nephritis: moving towards a paradigm shift *Ann Rheum Dis* 2022;81:15–9.
138. **Parodis I**, Girard-Guyonvarc’h C, Arnaud L, et al EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 10 July 2023. doi: 10.1136/ard-2023-224416
139. **Pencheva DT**, Coffey A, McKenna SP, Monov SV. Adaptation and validation of the Bulgarian version of the Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL). *Clin Rheumatol*. 2023 Jul;42(7):1811-1817. doi: 10.1007/s10067-023-06523-w. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36913029.
140. **Petri M**, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C et al Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473. PMID: 22553077; PMCID: PMC3409311.
141. **Petri M**, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* . 2005 Dec 15; 353(24)2550–2558.
142. **Piga M**, Congia M, Gabba A, et al. Musculoskeletal manifestations as determinants of quality of life impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27:190–198.
143. **Pinto B**, Jolly M, Dhooria A, Grover S, Raj JM, Devilliers H, Sharma A. Hindi LupusPRO: cross cultural validation of disease specific patient reported outcome measure of lupus. *Lupus*. 2019 Nov;28(13):1534-1540. doi: 10.1177/0961203319880340. Epub 2019 Oct 21. PubMed PMID: 31635557.
144. **Pisetsky DS**, Clowse MEB, Criscione-Schreiber LG, Rogers JL (2019) A novel system to categorize the symptoms of systemic lupus erythematosus arthritis. *Care Res* 71(6):735–741. <https://doi.org/10.1002/acr.23794>

145. **Rabin R**, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQoL group. *Ann Med.* 2001;33:337–343.
146. **Robl R**, Eudy A, Bachali PS, et al Molecular endotypes of type 1 and type 2 SLE *Lupus Science & Medicine* 2023;10:e000861. doi: 10.1136/lupus-2022-000861
147. **Rovin BH**, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (Aurora 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 May;397(10289):2070–2080.
148. **Ruiz-Arruza, I.** et al. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 53, 1470–1476 (2014).
149. **Saraiva L**, Cunha RN, Jesus D, et al. n.d. The SLE-DAS provides an accurate and feasible flare tool in the clinical setting: a validation study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jul 17:kead353. doi: 10.1093/rheumatology/kead353. Epub ahead of print. PMID: 37458482.
150. **Sharma C**, Raymond W, Eilertsen G, et al. Association of achieving lupus low disease activity state fifty percent of the time with both reduced damage accrual and mortality in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Mar;72 (3):447–451.
151. **Shumilova A**, Vital EM. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2023;22:101859
152. **Strand V**, Gladman D, Isenberg D, et al. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. *Lupus* 2000;9:322–7.
153. **Schmeding, A.** & Schneider, M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Prac. Res. Clin. Rheumatol.* 27, 363–375 (2013).
154. **Stewart AL**, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26: 724-735.
155. **Stoll T**, Gordon C, Seifert B, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:1608–1614.
156. **Symmons DP**, Coppock JS, Bacon PA, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med.* 1988 Nov;69(259):927–937.
157. **Tamayo T**, Fischer-Betz R, Beer S, et al. Factors influencing the health related quality of life in patients with systemic lupus

- erythematosus: long-term results (2001–2005) of patients in the German Lupus Erythematosus Self-Help Organization (LULA Study). *Lupus*. 2010;19:1606–1613.
158. **Tian J**, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study *Ann Rheum Dis* 2023;82:351–356.
 159. **The American College of Rheumatology** nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus, syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
 160. **Thumboo J**, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:115–122.
 161. **Torrente-Segarra V**, Carbonell-Abello J, Castro-Oreiro S, et al. Association between fibromyalgia and psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S22–6.
 162. **Touma Z**, Gladman DD, Ibanez D, et al. Is there an advantage over SF-36 with a quality of life measure that is specific to systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*. 2011;38:1898–1905.
 163. **Touma Z**, Urowitz MB, Ibañez D, et al. SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI-2K 30 days in a longitudinal evaluation. *Lupus*. 2011 Jan;20 (1):67–70.
 164. **Touma Z**, Gladman DD, Su J, et al. A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids: SLEDAI-2K glucocorticoid index. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug;57(8):1370–1376.
 165. **Touma Z**, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):69–78.
 166. **Tse KC**, Tang CS, Lio WI, et al. Quality of life comparison between corticosteroid- and-mycophenolate mofetil and corticosteroid-andoral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15:371–379.
 167. **Tsoi, A.**, Gomez, A., Boström, C. et al. Efficacy of lifestyle interventions in the management of systemic lupus erythematosus: a systematic review of the literature. *Rheumatol Int* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05548-x>
 168. **Urowitz M**, Gladman DD, Ibanez D, et al. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1374–1379
 169. **van Vollenhoven RF**, Bertias G, Doria A, et al 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-00053

170. **van Vollenhoven RF**, Mosca M, Bertsias G et al Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24739325.
171. **Velarde-Jurado E**, Avila-Figueroa C. Evaluation of the quality of life. *Salud Publica Mex*. 2002;44:349–361.
172. **Vitali C**, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, Neri R, Bombardieri S. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Sep-Oct;10(5):541-7. PMID: 1458710.
173. **Wallace DJ**, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of Epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, Multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:183–90
174. **Ware JE** Standards for validating health measures: Definition and content. *J Chronic Dis*. 1987;40:473- 480.
175. **Ware JE**, Sherbourne CD, The MOS. 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473–483.
176. **Williams-Hall R**, Berry P, Williamson N, et al. Generation of evidence supporting the content validity of SF-36, FACIT-F, and LupusQoL, and novel patient-reported symptom items for use in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE with lupus nephritis (LN). *Lupus Science & Medicine* 2022;9:e000712. doi:10.1136/lupus-2022-000712
177. **World Health Organization**. Constitution of the World Health Organization. 48th ed. Geneva: Basic documents of the World Health Organization; 2014.
178. **World Health Organization**. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. WHOQOL: measuring quality of life. Programme on mental health. 1997. World Health Organization (1997). WHOQOL: measuring quality of life. [cited 2018 Jul 2]. Available from: http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf
179. **World Health Organization** The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403–1409.

180. **Wu M-L**, Yu K-H, Tsai J-C. The effectiveness of exercise in adults with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis to guide evidence-based practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2017;14:306–15.
181. **Yazdany J**. Health-related quality of life measurement in adult systemic lupus erythematosus: Lupus Quality of Life (LupusQoL), Systemic Lupus Erythematosus-Specific Quality of Life Questionnaire (SLEQOL), and systemic lupus erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S413–9.
182. **Yelin, E.** et al. Work dynamics among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 57, 356–363 (2007).
183. **Yin R**, Xu B, Li L, et al. The impact of systemic lupus erythematosus on women’s sexual functioning: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7162.
184. **Zhang J**, Wei W, Wang CM. Effects of psychological interventions for patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2012;21:1077–87.






ПРИЛОЖЕНИЯ

вашето здраве и вашето психическо и физическо състояние



Този въпросник цели да установи как Вие преценявате Вашето здраве. Тази информация ще помогне да се следи как се чувствувате и доколко сте в състояние да изпълнявате обичайните за Вас дейности. *Благодарим Ви за попълването на анкетата!*

Отговорете на всички въпроси, като отбележите с кутийката, която е най-близо до Вашия отговор.

1. В най-общ смисъл, бихте ли казали, че Вашето здраве е:

Отлично	Много добро	Добро	По-скоро лошо, отколкото добро	Лошо
				
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. Как бихте оценили здравето си сега, в сравнение с това преди една година?

Много по-добро сега, отколкото преди една година	В известна степен по-добро сега, отколкото преди една година	Приблизително същото, както преди една година	В известна степен по-лошо сега, отколкото преди една година	Много по-лошо сега, отколкото преди една година
				
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. Следващите въпроси се отнасят до дейности, които бихте извършвали през един типичен ден. Ограничава ли Ви Вашето здраве сега в изпълнението на тези дейности? Ако да, в каква степен?

Да, ограничава ме много	Да, ограничава ме малко	Не, не ме ограничава въобще
▼	▼	▼

- a Енергични дейности, като бягане, вдигане на тежки предмети, участие в силови спортове..... 1 2 3
- b Умерени дейности, като преместване на маса, чистене с прахосмукачка, работа в градината или каране на колело..... 1 2 3
- c Вдигане или пренасяне на хранителни продукти..... 1 2 3
- d Изкачване на няколко етажа стълби 1 2 3
- e Изкачване на един етаж стълби..... 1 2 3
- f Навеждане, коленичене или клякане 1 2 3
- g Вървене повече от един километър 1 2 3
- h Вървене няколко стотин метра..... 1 2 3
- i Вървене до сто метра 1 2 3
- j Къпане или обличане самостоятелно 1 2 3

4. През каква част от времето за последните 4 седмици, прекарано в работа или други обичайни ежедневни дейности, сте имали някой от следните проблеми, дължащи се на Вашето физическо здраве?

	През цялото време	През преобладаващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
	▼	▼	▼	▼	▼
a	Намалили сте <u>времето</u> , което прекарвате на работа или отделяте за други дейности.....				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b	<u>Успявали сте да свършите по-малко</u> , отколкото бихте желали				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c	Били сте ограничени по отношение <u>вида</u> на работата или други дейности.....				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d	Имали сте <u>трудности</u> при извършването на работата Ви или на други дейности (например необходими са били допълнителни усилия).....				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. През каква част от времето за последните 4 седмици сте имали по време на работа или други обичайни ежедневни дейности, някой от следните проблеми, дължащи се на емоционални проблеми (например чувство на потиснатост или тревожност)?

	През цялото време	През преобладаващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
	▼	▼	▼	▼	▼
a	Намалили сте <u>времето</u> , което прекарвате на работа или отделяте за други дейности				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b	<u>Успявали сте да свършите по-малко</u> , отколкото бихте желали				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c	Извършвали сте работата си или други дейности с по-малко <u>внимание</u> от обикновено				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. През последните 4 седмици, в каква степен Вашето физическо здраве или емоционални проблеми са пречили на нормалните Ви социални контакти със семейство, приятели, съседи или други групи?

Съвсем не	Малко	Умерено	Доста много	Изключително много
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Колко физическа болка сте имали през последните 4 седмици?

Никаква	Много слаба	Слаба	Умерена	Силна	Много силна
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. През последните 4 седмици, доколко болката е пречила на нормалната Ви работа (включително работата извън дома и къщната работа)?

Съвсем не	Малко	Умерено	Доста много	Изключително много
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Тези въпроси са за това как сте се чувствували и какво е било **Вашето състояние през последните 4 седмици**. Моля, за всеки от въпросите посочете този отговор, който най-точно показва как сте се чувствали. Каква част от времето през **последните 4 седмици** ...

	През цялото време	През преобладаващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Сте се чувствали изпълнен с живот?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Сте били много нервен?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Сте се чувствали толкова подтиснат, че нищо да не може да Ви развесели?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Сте се чувствали спокоен и уравновесен?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e. Сте били изпълнени с енергия?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f. Сте се чувствали нещастен и тъжен?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g. Сте се чувствали изтощени?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h. Сте били щастлив?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i. Сте се чувствали уморени?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. За **последните 4 седмици** през каква част от времето **Вашето физическо здраве или емоционални проблеми** са пречили на социалните Ви контакти (като посещения при приятели, роднини и т.н.)?

През цялото време	През преобладаващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Доколко ВЯРНО или НЕВЯРНО за Вас е всяко едно от следните твърдения?

	Опреде- лено вярно	По-скоро вярно	Не знам	По-скоро невярно	Опреде- лено невярно
	▼	▼	▼	▼	▼
a Изглежда аз се разболявам по-лесно от другите хора	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
б Аз съм толкова здрав, колкото всеки друг, който познавам.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
в Очаквам здравето ми да се влоши.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
г Здравето ми е отлично	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Благодарим Ви, че отговорихте на тези въпроси!

Въпросник LupusQoL

Този въпросник е създаден, за да определи как системният лупус еритематозус влияе на живота ви. **Прочетете** всяко твърдение и отбележете отговора, който е **най-близо до това как се чувствате**. Моля, опитайте се да отговорите на всички въпроси възможно най-откровено.

Колко често през последните 4 седмици

- | | |
|---|--|
| 1. Поради лупуса имам нужда от помощ при тежка физическа работа като копаене в градината, боядисване и/или козметичен ремонт, преместване на мебели | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 2. Поради лупуса имам нужда от помощ при средно тежка физическа работа като чистене с прахосмукачка, гладене, пазаруване, чистене на банята | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 3. Поради лупуса имам нужда от помощ при лека физическа работа като готвене/приготвяне на храна, отваряне на буркани, обиране на прах, сресване на косата или поддържане на личната хигиена | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 4. Поради лупуса не мога да върша толкова добре колкото ми се иска ежедневните си задължения, като ходене на работа, грижа за децата и домакинска работа | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 5. Поради лупуса имам затруднения при изкачването на стълби | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 6. Поради лупуса изгубих част от независимостта си и съм зависим/а от другите | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 7. Поради лупуса трябва да върша нещата по-бавно от обикновено | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 8. Поради лупуса, нормалният ми сън е нарушен | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 9. Поради болката, породена от лупуса, не ми е възможно да върша някои дейности по начина, по който бих искал/а | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |

Въпросник LupusQoL (продължение)

Колко често през последните 4 седмици

10. Поради лупуса болката, която изпитвам, влияе на качеството на съня ми	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога
11. Болката, породена от лупуса, е толкова силна, че ограничава мобилността ми	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога
12. Поради лупуса избягвам да планирам посещаването на мероприятия в бъдеще	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога
13. Поради непредсказуемостта на лупуса не мога да организирам ефективно живота си	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога
14. Състоянието ми се променя от ден на ден, което ме затруднява да поемам социални ангажименти	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога
15. Поради болката, породена от лупуса, интересът ми към сексуална връзка е по-малък	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога <input type="checkbox"/> ₇₉₃ Без отговор
16. Поради лупуса не проявявам интерес към секса	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога <input type="checkbox"/> ₇₉₃ Без отговор
17. Притеснявам се, че лупусът е стресиращ за хората около мен	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога
18. Поради лупуса се притеснявам, че причинявам безпокойство на хората около мен	<input type="checkbox"/> ₁ През цялото време <input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето <input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето <input type="checkbox"/> ₄ Понякога <input type="checkbox"/> ₅ Никога

Въпросник LupusQoL (продължение)

Колко често през последните 4 седмици

19. Поради лупуса чувствам, че съм бремене за моите приятели и/или близки
- ₁ През цялото време
₂ През по-голямата част от времето
₃ През значителна част от времето
₄ Понякога
₅ Никога

През последните 4 седмици намирам, че лупусът ме прави:

20. Негодуващ/а
- ₁ През цялото време
₂ През по-голямата част от времето
₃ През значителна част от времето
₄ Понякога
₅ Никога

21. До такава степен отчаян/а, че нищо не може да ме развесели
- ₁ През цялото време
₂ През по-голямата част от времето
₃ През значителна част от времето
₄ Понякога
₅ Никога

22. Тъжен/а
- ₁ През цялото време
₂ През по-голямата част от времето
₃ През значителна част от времето
₄ Понякога
₅ Никога

23. Неспокоен/на
- ₁ През цялото време
₂ През по-голямата част от времето
₃ През значителна част от времето
₄ Понякога
₅ Никога

24. Притеснен/а
- ₁ През цялото време
₂ През по-голямата част от времето
₃ През значителна част от времето
₄ Понякога
₅ Никога

25. Неуверен/а
- ₁ През цялото време
₂ През по-голямата част от времето
₃ През значителна част от времето
₄ Понякога
₅ Никога

Колко често през последните 4 седмици

26. Външният ми вид в резултат на лупуса ми пречи да се радвам на живота
- ₁ През цялото време
₂ През по-голямата част от времето
₃ През значителна част от времето
₄ Понякога
₅ Никога

Въпросник LupusQoL (продължение)

Колко често през последните 4 седмици

- | | |
|---|---|
| 27. Външният ми вид в резултат на лупуса (напр. обриви, увеличаване/намалване на теллото) ме кара да избягвам социални контакти | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога
<input type="checkbox"/> ₇₉₃ Без отговор |
| 28. Свързаните с лупуса кожни обриви ме карат да се чувствам по-малко привлекателен/на: | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога
<input type="checkbox"/> ₇₉₃ Без отговор |
| 29. Косопадът в резултат на лупуса ме кара да се чувствам по-малко привлекателен/на: | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога
<input type="checkbox"/> ₇₉₃ Без отговор |
| 30. Качването на килограми в резултат на лечението на лупуса ме кара да се чувствам по-малко привлекателен/на | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога
<input type="checkbox"/> ₇₉₃ Без отговор |
| 31. Поради лупуса не мога да се концентрирам за дълги периоди от време | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 32. Поради лупуса се чувствам изчерпан/а и вял/а | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 33. Поради лупуса имам нужда да си лягам рано | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |
| 34. Поради лупуса често съм изтощен/а сутрин | <input type="checkbox"/> ₁ През цялото време
<input type="checkbox"/> ₂ През по-голямата част от времето
<input type="checkbox"/> ₃ През значителна част от времето
<input type="checkbox"/> ₄ Понякога
<input type="checkbox"/> ₅ Никога |

Моля проверете дали сте отговорили на всички въпроси

Благодарим ви, че попълнихте този въпросник

©2006. Университет на Централен Ланкашир и NHS тръст на болниците от Източен Ланкашир.
Всички права запазени. Да не се възпроизвежда изцяло или частично без разрешение на притежателя на авторските права.

FACIT-Fatigue Scale (Версия 4)

По-долу са посочени различни твърдения, които хора с Вашето заболяване смятат за важни. Моля, заградете или отбележете по едно число на ред, за да обозначите **Вашия отговор, отнасящ се до изминалите 7 дни**.

		Категорично не	Съвсем малко	Малко	Доста	Много
An7	Чувствам се изтощен/а	0	1	2	3	4
An12	Чувствам обща отпадналост	0	1	2	3	4
An1	Изпитвам апатия (Нямам желание за нищо)	0	1	2	3	4
An2	Чувствам се уморен/а	0	1	2	3	4
An3	Трудно ми е да <u>започна</u> да върша нещо поради умората	0	1	2	3	4
An4	Трудно ми е да <u>довеждам</u> започнатото до край поради умората	0	1	2	3	4
An5	Имам енергия	0	1	2	3	4
An7	В състояние съм да извършвам обичайните си дейности	0	1	2	3	4
An8	Имам нужда от сън през деня	0	1	2	3	4
An12	Прекалено съм уморен/а, за да се храня	0	1	2	3	4
An14	Нуждая се от помощ при извършване на обичайните си дейности	0	1	2	3	4
An15	Непрестанната умора ме разстройва и не мога да правя това, което ми се иска	0	1	2	3	4
An16	Умората ме принуждава да ограничавам общуването си с други	0	1	2	3	4

L-QoL

Моля, прочетете внимателно!

На следващите страници ще намерите твърдения на хора със
Системен Лупус Еритематозус.

Моля, отбележете „**Вярно**“, ако твърдението се отнася за Вас,
и „**Невярно**“, ако не се отнася.

Моля, изберете отговора, който отразява най-добре състоянието Ви

В МОМЕНТА

Моля, прочетете всяко твърдение внимателно и преценете дали отразява състоянието Ви **в момента**

- | | |
|---|----------------------------------|
| 1. Чувствам се уморен(а) през цялото време | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 2. Притеснявам се, че съм в тежест на околните | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 3. Чувствам се по-възрастен(на) отколкото съм | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 4. Не се забавлявам, когато излизам навън | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 5. Моят живот се върти около лекарствата ми | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 6. Затруднявам се да се изкъпя добре | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 7. Животът ми минава покрай мен | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 8. Налага ми се да полагам много усилия за лесни задачи | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 9. Страхувам се за бъдещето си | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |

10. Чувствам се зависим(а) от околните Вярно
Невярно
11. Чувствам се ужасно относно външния си вид Вярно
Невярно
12. Чувствам се безполезен(на) Вярно
Невярно
13. Не се наслаждавам на храната Вярно
Невярно
14. Трудно ми е да се грижа за близките си Вярно
Невярно

Моля, не забравяйте да отбележите **само един** от отговорите за всяко твърдение

15. Моето заболяване владее живота ми Вярно
Невярно
16. Заболяването ми ограничава местата, на които мога да отида Вярно
Невярно
17. Чувствам се сякаш съм постоянно болен(на) Вярно
Невярно
18. Чувствам се като затворник в собствения си дом Вярно
Невярно
19. Не обичам да ме докосват Вярно
Невярно

Моля, не забравяйте да прочетете всяко твърдение внимателно и да прецените дали отразява Вашето състояние **в момента**

- | | |
|--|----------------------------------|
| 20. Не мога да правя нещата, които бих искал(а) | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 21. Често се чувствам твърде уморен(а), за да направя нещата,
които се налага | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 22. Лупусът управлява живота ми | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 23. Тревожа се, че разочаровам близките си | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 24. Затруднявам се да се храня | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |
| 25. Не мога да правя неща спонтанно | Вярно <input type="checkbox"/> |
| | Невярно <input type="checkbox"/> |

Благодаря Ви за положените усилия при попълването на този въпросник!

Моля, проверете всички страници, за да се уверите, че сте отбелязали отговор
за всяко твърдение.