

*На правах рукописи*

**АСЕЕВА Елена Александровна**

**ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ТЕЧЕНИЯ,  
ИСХОДОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ,  
У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

3.1.27 – Ревматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

**Научный консультант:**

**Лиля Александр Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Аршинов Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Петров Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2 медицинской академии имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»

**Маслянский Алексей Леонидович**, доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ревматологии и иммунопатологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

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

Защита состоится « » \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.182.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте ([https:// www.rheumatolog.su](https://www.rheumatolog.su))

*Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.*

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

Дыдыкина Ирина Степановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Системная красная волчанка (СКВ) относится к группе системных аутоиммунных ревматических заболеваний, в основе патогенеза которой лежит гиперпродукция органонеспецифических аутоантител активированными лимфоцитами (Насонов Е. Л., 2017; Насонова В. А., 1972).

Непредсказуемое течение и внезапные обострения, сложный мониторинг и практически всегда персонифицированный выбор терапии являются основными характерными чертами СКВ (Fanouriakis A., 2020; Gladman, D, 2002; Petri M., 2012; Urowitz M., 2012). За последние 50 лет, благодаря прогрессу в области клинической медицины и фармакологии, ранней диагностике СКВ, широкому применению иммунодепрессантов, оптимальных доз глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов значительно улучшилась выживаемость больных СКВ. Вместе с тем при развитии волчаночного нефрита (ВН), поражении центральной нервной системы (ЦНС), 10-летняя выживаемость не превышает 92%, а 20-летняя – 70% (Насонов Е. Л., 2017; Dörner, T, 2019; Durcan L., 2019; Jorge A., 2018, Rees F., 2017; Tektonidou M., 2017). В этой связи все большее внимание уделяется вопросам гетерогенности СКВ, которая включает в себя не только само наличие различных клинико-иммунологических фенотипов заболевания, но и их изменчивость в пределах рас, этнических групп, разных социально-экономических условий жизни пациентов. Клиническая гетерогенность СКВ обусловлена развитием аутовоспалительных процессов практически во всех органах и тканях организма: коже, почках, суставах, костном мозге, различных отделах нервной системы (Насонова В. А., 1972; Иванова М. М., 1998; Fanouriakis A., 2020). Существенное значение для персонифицированной терапии и мониторинга пациентов с СКВ имеет выделение клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания. В данном случае клинико-иммунологический вариант (фенотип) определяется как совокупность характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, ответа на терапию и прогноза. Особенности доминирования в клинической картине поражения почек, нервной системы, изолированное течение СКВ с поражением только кожи и суставов, сочетание СКВ с синдромом Шегрена и антифосфолипидным синдромом (АФС), а также дебют СКВ в детском возрасте имеют существенные отличия по течению, клиническим проявлениям, терапии и прогнозу (Иванова М. М., 1984; Каледа

М. И., 2017; Решетняк Т. М., 1994; Тареева И. Е., 1972; Тачмурадова М. Р., 1984; Rothfield N., 2006; Tani C., 2018; Tarr T., 2007; Sieiro Santos C., 2021).

Расовая и этническая гетерогенность СКВ заключается в различном течении заболевания у белых, испанцев, азиатов и афроамериканцев. Так, у афроамериканцев и азиатов заболевание протекает более драматично с высокой активностью, с частым развитием быстро прогрессирующего волчаночного нефрита и терминальной почечной недостаточности, с поражением ЦНС, со стремительным нарастанием необратимых повреждений органов (НПО) и высоким индексом повреждения SLICC (ИП SLICC), а течение и нередко исход заболевания определяют социально-экономические аспекты, уровень образования, приверженность к лечению и даже этническая дискриминация (Chae D., 2015; Drenkard C., 2019; Ferucci E., 2014; Flower C., 2012; Jakes R., 2012; Mok C., 2017; Williams E., 2015).

Поскольку на сегодняшний день качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), является одной из важных составляющих цели лечения любого пациента, в том числе и пациента с СКВ, то изучение этого показателя в разных этнических группах приобретает все большее значение, а исключение факторов, его ухудшающих (в том числе усталости/утомляемости и тревожно-депрессивных состояний), – одной из главных задач (Новик А. А., 2007; Vachen E., 2009; Baker K., 2009; Jolly M., 2012; Knight A., 2015; Лисицына Т. А., 2013).

### **Степень разработанности темы**

Значительный вклад в изучении гетерогенности СКВ внесли российские ученые за период с 1967 по 2017 гг. В ряде работ рассматривались отдельные клинические особенности системной красной волчанки. Так, М.М.Иванова (1984 г.) и И. Е. Тареева. (1976 г.) стали основоположниками изучения волчаночного нефрита и разработали основные принципы диагностики и лечения этого сложного фенотипа СКВ. Особенности течения СКВ в сочетании с тромбоцитопенией и АФС представлены в работе Т. М. Решетняк (1994 г.). М. Р. Тачмурадова (1984 г.) впервые изучила синдром Рейно и синдром Шегрена у пациентов с СКВ. Во всех этих работах обращает внимание разнообразие клинических проявлений заболевания. До настоящего времени не проводилось исследований по классификации признаков СКВ в определенные фенотипы болезни с использованием кластерного анализа. Этническая гетерогенность представлена всего в двух работах: в 1990 г. У.Р. Расуловым и в 2001 г. З.С. Алекберовой, в которых были выявлены особенности течения заболевания у таджиков и грузин по сравнению с русскими.

До настоящего времени не было сравнительных исследований, посвященных изучению особенностей СКВ у русских, казахов и киргизов.

**Цель исследования.** На основании результатов одномоментного многоцентрового международного исследования изучить гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов, программ терапии и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан.

#### **Задачи исследования**

1. Представить сравнительный анализ гетерогенности клинических проявлений и клинических исходов СКВ у пациентов из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан.

2. Изучить структуру и частоту необратимых повреждений органов у больных СКВ.

3. Сравнить программы терапии СКВ, применяемые в реальной клинической практике в Российской Федерации, Киргизской Республики и Республике Казахстан

4. Выделить и охарактеризовать клинико-иммунологические варианты (фенотипы) СКВ у пациентов Российской Федерации.

5. Проанализировать качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с СКВ из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан с помощью русскоязычной версии опросника LupusQol; у пациентов с СКВ из Российской Федерации оценить особенности качества жизни, связанного со здоровьем, с помощью опросника SF36 в различных возрастных группах.

6. Оценить влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра и усталости/утомляемости на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с СКВ.

7. Разработать основные принципы персонифицированного подхода по ведению пациентов с СКВ.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые в Российской Федерации на значительном клиническом материале охарактеризована гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с СКВ европеоидной расы, проживающих на территории Российской Федерации, и пациентов с СКВ монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан.

Впервые установлены клинические особенности СКВ у пациентов монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан, к которым относится острый вариант дебюта заболевания (по

В. А. Насоновой), высокая активность, поражение нервной системы, развитие васкулита, миозита, алопеции, поражение кожи и слизистых оболочек и гематологические нарушения.

Впервые в сравнительном исследовании пациентов с СКВ трех стран выявлена высокая частота развития необратимых повреждений органов, преимущественно в Российской Федерации и Республике Казахстан, с различиями по их структуре внутри каждой из стран, и определены обуславливающие их факторы.

Изучены различия в программах терапии пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан, а также установлено их влияние на развитие необратимых повреждений органов.

У пациентов с СКВ из Российской Федерации впервые выделены пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита; СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с АФС; СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; СКВ с дебютом до 18 лет.

Установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с СКВ ассоциировано со старшим возрастом (после 37 лет), с поздней диагностикой заболевания (от 36 месяцев), с высокой активностью по индексу SLEDAI 2K, с необратимыми повреждениями органов, с потерей работы, с инвалидностью и с отсутствием высшего образования.

По результатам проведенного скринингового обследования с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) впервые выявлена высокая частота развития расстройств тревожно-депрессивного спектра (у 58% из 1060 обследованных пациентов с СКВ), и установлена их связь с активностью заболевания и низким качеством жизни, связанного со здоровьем.

С помощью опросника FACIT-fatigue на значительном клиническом материале (1061 человек) определена высокая частота (до 79%) развития усталости/утомляемости у пациентов с СКВ и установлена связь данных симптомов с активностью заболевания, низким качеством жизни, связанного со здоровьем, и расстройствами тревожно-депрессивного спектра.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Установленная гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем пациентов с СКВ европеоидной и монголоидной рас, проживающих на территории России, Киргизии и Казахстана, позволяет оптимизировать подход к ранней диагностике заболевания, персонализированному мониторингу и терапии пациентов с СКВ различных этнических групп.

2. Проведение мониторинга пациентов с СКВ по стандартам, включающим оценку активности, необратимых повреждений органов и качества жизни, связанного со здоровьем, обеспечит персонифицированный подход к лечению.

3. С целью предотвращения развития необратимых повреждений органов рекомендуется осуществлять выбор дозы глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов строго в соответствии с активностью заболевания; при достижении низкой активности или ремиссии необходимо стремиться к снижению дозы или отмене глюкокортикоидов.

4. При выборе терапии в реальной клинической практике необходимо учитывать клиничко-иммунологический вариант (фенотип) СКВ, что поможет предотвратить обострения заболевания и улучшить отдаленный прогноз.

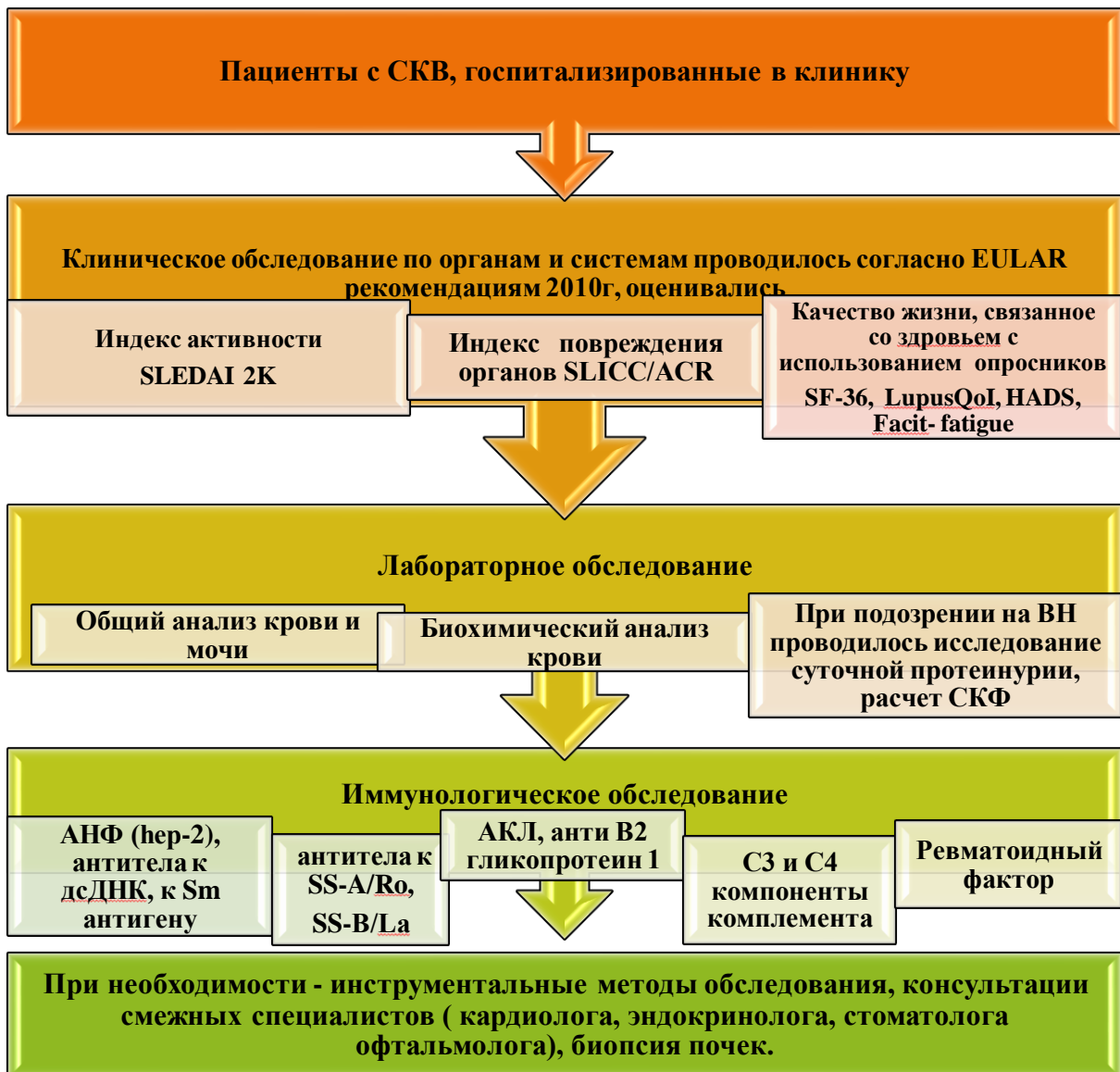
5. С целью улучшения прогноза СКВ необходимо своевременно выявлять и устранять факторы, обуславливающие низкое качество жизни, связанное со здоровьем.

#### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в соответствии с научными темами: «Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта, Ренессанс» (тема № 377), утвержденной Федеральным агентством научных организаций (регистрационный номер 0514-2016-0024); «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (тема № 395), утвержденной Министерством науки и высшего образования (регистрационный номер 0514-2019-0013), и на основании договоров о научном сотрудничестве между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, НАО КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова и Национальным центром кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова от 2015 г. Дизайн исследования и используемые методы обследования одобрены Локальным Этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2012 г. (протокол № 17 от 06.06.2012), в 2017 г. (протокол № 3 от 02.02.2017) и в 2020 г. (протокол № 20 от 17.12.2020).

Результаты международного одномоментного сравнительного исследования базируются на данных комплексного обследования 1102 пациентов с СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г. (400 – из Российской Федерации, 600 – из Киргизской Республики, 400 – из Республики Казахстан) с использованием единых методик оценки активности заболевания (индекс SLEDAI2K), необратимых повреждений органов (ИП SLICC), качества жизни, связанного со здоровьем (опросники LupusQol, SF-36v.1, шкала усталости FACIT-Fatigue, госпитальная

шкала тревоги/депрессии HADS), лабораторных и инструментальных методов обследования (см. *рис. 1*).



**Рисунок 1** – Методы исследования 1102 пациентов с СКВ

Обязательным условием включения в исследование были подписание информированного согласия и знание русского языка. Среди 1102 пациентов с СКВ, включенных в исследование, преобладали лица женского пола: 1019 человек (92%), преимущественно молодого возраста (в среднем  $34,6 \pm 11,8$  лет), со средней длительностью заболевания 4 [1; 9] года. Соотношение мужчин к женщинам составило 1 : 12.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (консультант – старший научный сотрудник учебно-методического отдела с центром информационных технологий



ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой Глухова С. И.). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). При распределении, отличном от нормального, – медиана ( $Me$ ) [25-й; 75-й перцентили]. Непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. При сравнении количественных показателей использовался критерий Пирсона,  $\chi^2$  и двусторонний  $Z$  критерий для сравнения процентов,  $t$ -критерий Стьюдента,  $U$  критерий Манна – Уитни и критерий Краскела – Уоллиса. Значимость отношения шансов (ОШ) определялась в зависимости от значений 95%-го доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость определялась при наличии обеих границ ДИ более или менее 1. Для описания связи между показателями использовали корреляционный анализ. С целью классификации признаков и выделения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ был выполнен кластерный анализ и построена дендрограмма. Сравнительный статистический анализ данных опросника LupusQoL когорты РФ по 8 шкалам с показателями других стран и взвешенной разницы шкал опросника SF-36 у пациентов с СКВ российской когорты и взрослой здоровой популяцией проводились методом форест-плот. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Проведенное исследование свидетельствует об этнической гетерогенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан.

2. Системная красная волчанка у пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан, по сравнению с пациентами из Российской Федерации, характеризуется острым дебютом, более высокой активностью заболевания с преимущественным поражением жизненно-важных органов (нервной системы и почек), развитием васкулита, миозита, алопеции, поражением кожи и слизистых оболочек и гематологическими нарушениями.

3. У пациентов с СКВ в Российской Федерации и Республике Казахстан наблюдается высокая частота развития необратимых повреждений органов (от 56% до 90%), которые различаются по структуре и зависят от этнической принадлежности пациентов, возраста, длительности заболевания, числа обострений СКВ, а также применения высоких доз глюкокортикоидов в дебюте заболевания ( $p < 0,05$ ).

4. Основным средством лечения СКВ настоящее время остаются глюкокортикоиды; в Российской Федерации применяемые дозы глюкокортикоидов и циклофосфамида были достоверно выше по сравнению с Киргизской республикой и Республикой Казахстан, гидроксихлорохин назначался практически в три раза чаще ( $p < 0,0001$ ), а ГИБП применялись у 46% обследованных пациентов (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения).

5. У пациентов из Российской Федерации на основании проведенного кластерного анализа были выделены пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита; СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с АФС; СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; СКВ с дебютом в детском возрасте, различающиеся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, вариантам дебюта, течения заболевания и ответа на терапию.

6. Установлено, что качество жизни, связанное со здоровьем, было снижено у всех пациентов с СКВ. Низкое качество жизни, связанное со здоровьем, ассоциировано со старшим возрастом пациентов, с поздней диагностикой СКВ, с высокой активностью заболевания, с необратимыми повреждениями органов, с потерей работы, с инвалидностью и с отсутствием высшего образования.

7. У значимого числа пациентов с СКВ, в большей степени у монголоидной расы, выявляются усталость и тревожно-депрессивные расстройства (в 79% и в 56% соответственно), ассоциированные с активностью заболевания и значительным снижением качества жизни, связанного со здоровьем.

**Степень достоверности.** Достоверность результатов проведенного исследования основана на значимой (1102 пациентов) и достаточной по количеству выборке включенных пациентов, использовании современных методов обследования активности заболевания (индекс SLEDAI2K), необратимых повреждений органов (ИП SLICC), качества жизни, связанного со здоровьем (опросники LupusQoL, SF-36v.1, шкала утомляемости FACIT-Fatigue, Госпитальная шкала тревоги/депрессии HADS) пациентов с СКВ, соответствием примененных статистических методов обработки данных поставленным задачам. Диагноз СКВ основывался на классификационных критериях SLICC 2012 г. (Petri, M. et al., 2012). Для верификации АФС использовались общепринятые международные критерии (Miyakis S. et al., 2006). Диагноз синдрома Шегрена выставлен на основании российских критериев (Насонов Е. Л., 2017). Сформулированные по итогам научного исследования выводы и практические рекомендации достаточно аргументированы и основаны на полученных результатах исследования.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на III школе ревматологов Киргизской республики (с. Бает, Иссык-Куль, сентябрь 2014 г.); на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием – II–VII зимних школах ревматологов Казахстана (г. Алматы, 2015–2019 гг.), на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием – II–VI летних школах ревматологов республики Казахстан (г. Алматы, 2016–2021 гг.), на VII съезде ревматологов России (г. Москва, 2017 г.), на III Евразийском конгрессе ревматологов (г. Минск, 2016 г.), на IV Евразийском конгрессе ревматологов (г. Москва, 2018 г.), на III конгрессе ревматологов Казахстана (г. Алматы, 2020 г.), на V Евразийском конгрессе ревматологов (г. Москва, 2020 г.), на ежегодных московских областных научно-практических конференциях (г. Москва, 2018–2020 гг.), на ежегодных научно-практических конференциях им. В. А. Насоновой с международным участием (г. Москва, 2017–2021 гг.), на V юбилейном медицинском конгрессе «Актуальные вопросы врачебной практики» (г. Ялта, 2018 г.), в постерных докладах на ежегодных Европейских конгрессах ревматологов EULAR (Лондон, 2016 г.; Мельбурн, 2017 г.; Амстердам 2018 г.; Мадрид, 2019 г.), в постерном докладе на 22-м конгрессе Азиатско-тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (APLAR, 2020 г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого Совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (протокол № 10 от 26.04.2022).

**Внедрение результатов исследования.** Основные результаты данной работы внедрены и используются в учебной и клинической работе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, кафедры ревматологии НАО КазНМУ им. С. Д. Асфедиярова, в ревматологическом отделении Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова МЗ Киргизской Республики. Разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению СКВ, принятые АРР и утвержденные МЗ РФ в 2016 г., Минздравом Киргизской Республики в 2017 г., Минздравом Республики Казахстан в 2020 г.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 94 печатные работы: монография, 56 научных статей (48 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации) и 38 научных тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 253 страницах печатного текста и состоит из введения, трех глав результатов собственных

исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 58 отечественных и 412 зарубежных источников, приложений. Диссертация проиллюстрирована 57 таблицами, 38 рисунками, 7 клиническими примерами.

**Личный вклад автора.** По результатам проведенного анализа имеющихся литературных данных о гетерогенности СКВ, автором определены цель и задачи исследования, разработан протокол исследования «Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС)», тематическая карта, подготовлено информированное согласие пациента на участие в исследовании и мини-анкета пациента, сформирована электронная база для хранения, накопления и использования данных на 1102 пациентов с СКВ. В 2015 г. при непосредственном участии автора заключены договора на научное сотрудничество между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, НАО КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова» и Национальным центром кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова. Автором организовано получение разрешения на использование опросника LupusQoI в Российской Федерации. На клинической базе ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» автор участвовал в обследовании пациентов с СКВ, сборе клинико-лабораторных данных, анализе анкет, и опросников по качеству жизни, связанного со здоровьем, а также координировал работу исследователей Киргизской республики и республики Казахстан. Полученные результаты были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основании сформулированы выводы и рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в научных публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ I)**

#### **Особенности системной красной волчанки на современном этапе в трех странах: Российской Федерации, Киргизской Республики и Республике Казахстан.**

Все пациенты, включенные в исследование, проходили стационарное обследование и лечение, соответственно, в трех клинических центрах: ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, клинике внутренних болезней НАО КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова, Национальном центре кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова – в период с 2013 по 2020 гг. Среди пациентов РФ подавляющее большинство составили русские – 335 (84%) из 400 включенных в исследование, среди пациентов Киргизской Республики преобладали киргизы – 531 (88%) из

600 человек, среди пациентов Республики Казахстан – казахи 81 (79%) человек из 102 человек. Практически половина пациентов с СКВ из РФ (192 человека) были из различных республик и автономных областей РФ, 208 человек (52%) – из Москвы и Московской области. В ревматологическое отделение Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова госпитализировались пациенты из всех 7 регионов Киргизии, преимущественно из Чуйской и Иссык-Кульской областей и города Бишкек. В клинике внутренних болезней НАО КазНМУ им. С. Д. Асфедиярова проходили стационарное лечение, в основном, пациенты с СКВ из южных регионов Республики Казахстан преимущественно из города Алматы (n = 70; 68,63%), Алматинской, Жамбылской, Южно-Казахстанской и Кызылординской областей.

**Таблица 1** – Сравнительная характеристика пациентов с СКВ РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан

Признак	РФ <sup>1</sup> (n = 400)	Киргизская республика <sup>2</sup> (n = 600)	$\chi^2$ ; P <sup>1-2</sup> , ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казахстан <sup>3</sup> (n = 102)	$\chi^2$ ; P <sup>1-3</sup> , ОШ [95%-й ДИ]
Мужской пол*, n (%)	37 (9%)	44 (7%)	–	2 (2%)	6,03; 0,02 5,1 [1,2–21,5]
Женский пол, n (%)	363 (91%)	556 (93%)	–	100 (98%)	–
Соотношение М/Ж	1/10	1/13	-	1/50	–
Возраст больных (M ± SD), годы:	34,2±11,5	35,0±12,2	–	33,8±8,5	–
Возраст начала заболевания (M ± SD), годы	25,8±11,0	30,4±11,9	<0,0001	27,9±10,0	–
Длительность болезни, Me ([Q25; Q75]) годы	6 [3;12]	2 [0,6;7]	<0,0001	5 [2;9]	0,01
Длительность болезни до установления диагноза (Me [Q25; Q75]), мес.	12 [4; 36]	12 [4; 48]	–	4 [3; 12]	0,02
Индекс SLEDAI 2K (M ± SD), балл	9,4±8,1	15,0±8,2	<0,0001	17,6±8,8	<0,0001
ИП (SLICC) (M ± SD), балл	1,6±1,2	0,7±0,3	<0,0001	2,3±1,6	<0,0001
ИП SLICC ≥ 1*, n (%)	223 (56%)	111 (19%)	149; 0,0001 5,5 [4,1–7,3]	92 (90%)	41,2; 0,0001 0,13 [0,06–0,3]

*Примечание* – \* – достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и с использованием межгруппового сравнения Манна – Уитни; p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Включенные в исследование пациенты были сопоставимы только по возрасту, который в среднем составил  $34,2 \pm 11,5$  лет в РФ,  $35,0 \pm 12,2$  лет в Киргизской Республике и  $33,8 \pm 8,5$  лет в Республике Казахстан. Различия пациентов из трех стран наблюдались уже с первоначальных этапов сравнительного анализа данных (табл. 1).

В РФ дебют СКВ в 25% случаев приходился на возраст до 18 лет, что было чаще ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,005$  соответственно), чем в Киргизской Республике (12%,  $n = 72$ ) и Республике Казахстан (12%,  $n = 12$ ) (табл. 2).

**Таблица 2** – Возраст дебюта СКВ у пациентов из РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан

Показатели	РФ <sup>1</sup> (n = 400)	Киргизская республика <sup>2</sup> (n = 600)	$\chi^2$ ; P <sup>1-2</sup> , ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казахстан <sup>3</sup> (n = 102)	$\chi^2$ ; P <sup>1-3</sup> , ОШ [95%-й ДИ]
– до 18 лет, n (%)	100 (25%)	72 (12%)	26,58; 0,0001 2,37 [1,7–3,3]	12 (12%)	7,7; 0,005 2,4 [1,3–4,6]
– 18–24 лет, n (%)	115 (30%)	142 (24%)	–	28 (28%)	–
– 25–34 лет, n (%)	107 (27%)	184 (31%)	–	30 (30%)	–
– 35–44 лет, n (%)	46 (12%)	125 (21%)	14,7; 0,0001 0,5 [0,3–0,7]	24 (24%)	9,8; 0,001 0,4 [0,2–0,7]
– 45–54 лет, n (%)	23 (6%)	50 (8%)	–	8 (8%)	–
– 55–64 лет, n (%)	9 (2%)	27 (4%)	9,42; 0,003 0,3 [0,1–0,6]	0	–

*Примечание* – \* – достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и с использованием межгруппового сравнения Манна – Уитни; p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Начало СКВ в возрасте от 35–44 лет наблюдалось в РФ реже ( $P < 0,0001$ ), чем в Киргизской Республике и Республике Казахстан ( $P < 0,0001$ ). Развитие заболевания после 55 лет не отмечено в Республике Казахстан, в Киргизской Республике таких пациентов было 27 (4%), а в РФ – всего 9 человек (2%) ( $P = 0,003$ ). Количество пациентов, у которых дебют СКВ приходился на возрастные группы 18–24 и 25–34 лет, было приблизительно одинаковым в трех странах: от 24% до 31% человек.

Длительность СКВ в РФ (табл. 1) была в два раза больше по сравнению с пациентами из Киргизской Республики ( $P < 0,0001$ ) и достоверно различалась с таковой с пациентами Республики Казахстан ( $P = 0,01$ ). Длительность заболевания от появления первых признаков болезни до верификации диагноза была сопоставима в РФ и Киргизской Республике и составила в среднем 12 [4; 36] и

12 [4; 48] месяцев соответственно ( $P \geq 0,05$ ). В Республике Казахстан диагноз устанавливался в среднем через 4 [3; 12] месяца после появления первых признаков заболевания ( $P = 0,02$ ). Пациенты трех когорт различались (*табл. 1*) по активности СКВ и наличию необратимых повреждений внутренних органов. Так, активность СКВ по индексу SLEDAI2K у пациентов РФ была достоверно ниже ( $P = 0,0001$ ) и составила  $9,4 \pm 8,1$  баллов по сравнению с пациентами из Киргизской Республики ( $15,0 \pm 8,2$  баллов) и Республики Казахстан ( $17,6 \pm 8,8$  баллов). ИП SLICC/ACR был достоверно выше ( $P = 0,0001$ ) у пациентов Республики Казахстан ( $2,38 \pm 1,61$  балла) по сравнению с пациентами РФ ( $1,6 \pm 1,2$  балла) и Киргизской Республики ( $0,74 \pm 0,3$  балла). Среди пациентов Киргизской когорты необратимые повреждения органов встречались всего у 19% пациентов, в то время как у пациентов РФ и Республики Казахстан частота их выявления была более высокой и составила 56% и 90% соответственно.

По характеру течения СКВ в дебюте заболевания у пациентов РФ достоверно чаще ( $P = 0,0001$ ) встречался хронический вариант по классификации В. А. Насоновой (у 189 [47%] человек) по сравнению с Киргизской Республикой (196 [33%] человек) и Республикой Казахстан (18 [17%] человек). Острый вариант течения наблюдался у половины пациентов Республики Казахстана, у 214 (36%) пациентов из Киргизской Республики и у 105 (27%) человек в РФ, частота подострого течения СКВ в трех странах была приблизительно одинаковой.

**Таблица 3** – Социальные особенности пациентов с СКВ

<i>Количество</i>	<i>Российская Федерация, n = 400, n (%)</i>	<i>Киргизская республика, n = 600, n (%)</i>	<i>Республика Казахстан, n = 102, n (%)</i>
Работающих пациентов	188 (47 %)	145 (24%)	35(34%)
Неработающих пациентов	136(34%)	374(62%)	52 (51%)
Имеющие инвалидность I-II-III группы	212 (52%)	177 (30%)	33 (32%)
Без инвалидности	188 (48%)	423 (70%)	69 (68%)
С высшим образованием	218 (54 %)	198 (32,7%)	58 (57%)
Со средним профессиональным образованием	164 (41%)	400 (67%)	42(41%)
Со средним образованием	18 (5%)	2 (0,3%)	2 (1,9%)

Как представлено в *табл. 3*, практически половина больных СКВ в РФ имели работу (47%, n = 188), в то время как в двух других странах работающими

были только четверть пациентов (24%, n = 145) в Киргизской Республике и (34%, n = 35) в Республике Казахстан. У 212 (52%) пациентов РФ была установлена группа инвалидности от III до I степени в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия необратимых повреждений органов. Подавляющее большинство пациентов в Киргизской Республике и Республике Казахстан инвалидности не имели. В Российской и Казахской когортах преобладали пациенты с высшим образованием, 54% и 57% соответственно, в Киргизской когорте преимущественно были лица со средним образованием.

Сравнительный анализ клинических проявлений заболевания, лабораторных и иммунологических показателей СКВ, входящих в индекс SLEDAI2K, показал (табл. 4), что пациенты Киргизской Республики и Республики Казахстан имели более высокую активность СКВ, чем пациенты РФ. У них значительно чаще выявлялись поражения нервной системы, васкулит, полиартрит, миозит, поражение кожи и слизистых, гематологические нарушения ( $p < 0,0001$ ). Частота развития ВН была приблизительно одинаковой и составила около 40% ( $p \geq 0,5$ ).

У пациентов из Киргизской Республики на момент госпитализации преобладали поражения центральной и периферической нервной системы – у 198 (33%) пациентов, васкулит – у 162 (27%), волчаночный нефрит – у 246 (41%) и часто сопровождались лихорадочным синдромом (46%, n = 276). Поражение кожных покровов и слизистых, серозиты наблюдались достаточно часто (в 66% и 49% случаев соответственно). Реже выявлялись полиартрит, лейкопения и тромбоцитопения, соответственно у 282 (47%), 96 (16%) и 90 (15%) пациентов. У пациентов Республики Казахстан часто встречались поражения кожи – в 98% случаев, полиартрит – в 80%, и нейропсихические проявления СКВ практически у половины больных. У пациентов Российской когорты среди клинических проявлений заболевания выявлялся волчаночный нефрит (37%, n = 149), серозиты (27%, n = 149), поражение кожи (44%, n = 176) и суставов (32%, n = 128). Особенностью в когортах Киргизской Республики и Республики Казахстан стало значимое число пациентов с алопецией (57%, n = 397 и 75%, n = 77 соответственно) и поражением слизистых (33%, n = 227 и 47%, n = 47 соответственно) в виде развития язвенного стоматита, хейлита и энантемы неба. Эти проявления СКВ в Российской когорте встречались значительно реже ( $p < 0,0001$ ). Гематологические нарушения (лейкопения и тромбоцитопения) в Российской когорте наблюдались у незначительного количества пациентов – у 11% и у 3% соответственно.



**Таблица 4** – Клинические, лабораторные и иммунологические параметры СКВ у пациентов трех стран (индекс SLEDAI2K)

Критерий	РФ <sup>1</sup> (n = 400)		Киргизская рес- публика <sup>2</sup> (n = 600)		$\chi^2$ ; P <sup>1-2</sup> , ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казах- стан <sup>3</sup> (n = 102)		$\chi^2$ ; P <sup>1-3</sup> , ОШ [95%-й ДИ]
	n	%	n	%		n	%	
Поражение нервной системы:	52	13	198	33	51,2; 0,0001 0,30 [0,21–0,42]	50	49	65,1; 0,0001 0,15 [0,09–0,25]
Васкулит	44	11	162	27	37,5; 0,0001 0,33 [0,23–0,47]	4	3	4,7; 0,01 3,02 [1,06–8,63]
Артрит	128	32	282	47	22,3; 0,009 0,53 [0,41–0,69]	81	80	75,1; 0,0001 0,12 [0,07–0,20]
Миозит	5	1,2	24	4	6,4; 0,01 0,30 [0,11–0,80]	17	16	57,8; 0,0001 0,05 [0,01–0,14]
Люпус-нефрит	149	37	246	41	–	33	32	–
Поражение кожи и слизистых:	176	44	396	66	47,4; 0,0001 0,40 [0,31–0,52]	100	98	88,9; 0,0001 0,30 [0,01–0,08]
– высыпания	160	40	358	52	37,1; 0,0001 0,45 [0,34–0,58]	100	98	102,3; 0,0001 0,02 [0,001–0,07]
– алопеция	44	11	397	57	296,2; 0,0001 0,06 [0,04–0,09]	77	75	184,7; 0,0001 0,40 [0,02–0,07]
–поражения слизистых оболочек	80	20	227	33	35,8; 0,0001 0,41 [0,31–0,55]	47	46	29,3; 0,0001 0,29 [0,18–0,46]
Серозиты:	108	27	294	49	48,3; 0,0001 0,38 [0,29–0,51]	19	18	–
Иммунологические нарушения:					–			–
– низкий комплемент	200	50	324	54	124,7; 0,0001	42	41	20,5; 0,0001
– повышение уровня дсДНК $\geq 20$ Ед/мл	276	69	198	33	4,5 [3,4–5,9]	93	91	0,21 [0,11–0,44]

Продолжение таблицы 4

Критерий	РФ <sup>1</sup> (n = 400)		Киргизская рес- публика <sup>2</sup> (n = 600)		$\chi^2$ ; P <sup>1-2</sup> , ОШ [95%-й ДИ]	Республика Казах- стан <sup>3</sup> (n = 102)		$\chi^2$ ; P <sup>1-3</sup> , ОШ [95%-й ДИ]
	n	%	n	%		n	%	
Лихорадка	52	13	276	46	118,5; 0,0001 0,17 [0,12–0,24]	15	14	–
Гематологические нарушения: –тромбоцитопения $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$	12	3	90	15	37,7; 0,0001 0,17[0,09–0,32]	16	15	24,8; 0,0001 0,16 [0,07–0,36]
– лейкопения $\leq 3 \times 10^9/\text{л}$	44	11	96	16	–	30	29	45,0; 0,0001 0,19 [0,11–0,32]
<i>Примечание</i> – достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат ( $\chi^2$ ), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал								

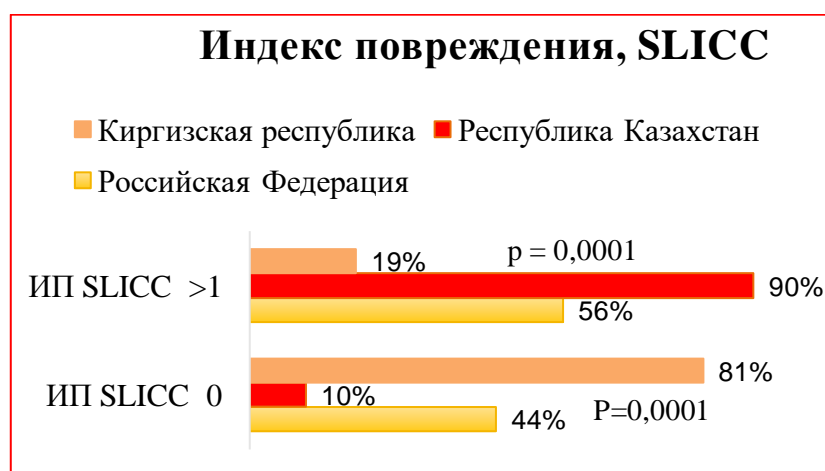
У пациентов Республики Казахстан лейкопения диагностировалась значительно чаще – у 29% человек ( $p < 0,0001$ ). Среди иммунологических нарушений в Киргизской Республике было наименьшее количество пациентов с высоким уровнем антител к ДНК – 198 (33%) человек по сравнению с РФ и Республикой Казахстан – 276 (69%) и 93 (91%) человек соответственно. Гипокомplementемия реже наблюдалась у пациентов Казахской когорты (41%,  $n = 42$ ) пациентов по сравнению с когортами РФ – 200 (50%) и Киргизской республики – 324 (54%).

Среди 1102 обследованных пациентов с СКВ необратимые повреждения органов (НПО) были выявлены у 426 (39%) человек. У пациентов Киргизской Республики НПО встречались достаточно редко у 19% пациентов. У пациентов из Казахстана они наблюдались в 90% случаев, что было достоверно чаще ( $p=0,0001$ ), чем в Российской когорте (в 56%) (рис. 2).

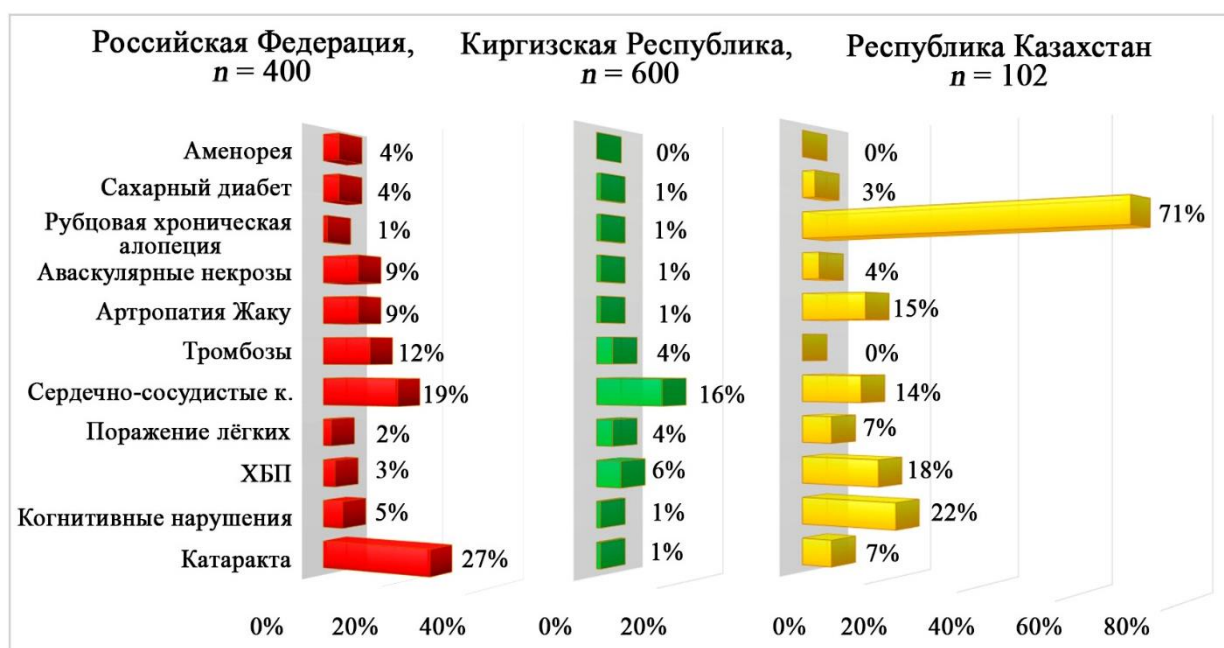
Несмотря на то, что у пациентов Киргизской Республики НПО встречались редко, в основном, они были связаны с необратимым поражением жизненно-важных органов, а именно с развитием легочной гипертензии и легочного фиброза, сердечно-сосудистыми катастрофами, тромбозами и развитием хронической почечной недостаточности. Особенностью Казахской когорты было наличие у больных СКВ значимого количества рубцовой хронической алопеции, поражений костно-мышечной системы, причем за счет развития мышечной слабости и артропатии Жаку; высокой частоты когнитивных нарушений; сердечно-сосудистых событий и хронической почечной недостаточности. Среди НПО в Российской когорте чаще развивались катаракта, поражение костно-мышечной системы в результате развития остеопороза, асептических некрозов и артропатии Жаку. На втором месте была патология сердечно сосудистой системы: поражение клапанного аппарата сердца, стенокардия, инфаркт миокарда и кардиомиопатия. Более часто у пациентов из РФ встречался сахарный диабет, ранняя аменорея и тромбозы различных локализаций (рис. 3).

Для выявления факторов, влияющих на развитие НПО, пациенты условно были разделены на две группы. В первую группу вошло 676 пациентов с ИП SLICC = 0, во вторую – 426 с ИП SLICC > 1. Так, пациенты с ИП SLICC > 1 были более старшего возраста ( $36,57 \pm 12,01$  против  $31,29 \pm 10,13$  лет), с большей длительностью заболевания ( $34,15 \pm 12,10$  по сравнению с  $25,77 \pm 9,13$  мес.) и с достоверно большим количеством обострений СКВ за период болезни ( $3,64 \pm 2,55$  против  $2,10 \pm 1,36$ ) соответственно по сравнению с пациентами без повреждений ( $p < 0,0001$ ). Также пациенты с ИП SLICC > 1 достоверно дольше находились на терапии ГК ( $83,29 \pm 66,01$  против  $69,97 \pm 42,30$  мес.,  $p = 0,04$ ), и у них после вери-

фикации диагноза для купирования активности СКВ использовались более высокие дозы ГК ( $42,12 \pm 16,68$  против  $34,90 \pm 21,61$  мг/сутки,  $p = 0,03$ ) по сравнению с пациентами без повреждений, ИП SLICC = 0.



**Рисунок 2** – ИП SLICC у пациентов с СКВ трех стран



**Рисунок 3** – Структура необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ трех стран

Как представлено в *табл. 5*, при верификации диагноза самые высокие дозы ГК назначались пациентам в РФ и Киргизской Республике по сравнению с пациентами Республики Казахстан ( $p < 0,0001$ ).

**Таблица 5** – Терапия СКВ, применяемая в реальной клинической практике в трех странах

	<i>РФ</i> <sup>1</sup> , n = 400	<i>Киргизская Республика</i> <sup>2</sup> , n = 600	<i>P</i> <sup>1-2</sup>	<i>Республика Казахстан</i> <sup>3</sup> , n = 102	<i>P</i> <sup>2-3</sup>
Длительность терапии ГК, мес., ME [IQR]	48 [18; 106]	24 [7,2; 84]	<0,0001	37 [13; 84]	–
Средняя доза ГК внутрь, мг	17,8±12,0	23,2±19,9	<0,0001	12,33±9,8	<0,0001
Доза ГК при верификации диагноза внутрь, мг	40,51±19,3	37,46±19,3	–	26,13±14,9	<0,0001
Суммарные дозы в/в ГК, мг	6921,44±2250,0	2895,87±2609,7	<0,0001	1488,61±899,2	<0,0001
Кумулятивные дозы ЦФ за период болезни, мг	7720,53±5856,3	1869,9±755,7	<0,0001	1236,84±872,2	<0,0001
ЦФ, n (%)	92 (23%)	384 (64%)	<0,0001	22 (22%)	–
АЗА, n (%)	52 (13%)	114 (19%)	0,01	10 (10%)	–
ММФ, n (%)	72 (18%)	24 (4%)	<0,0001	46 (46%)	<0,0001
МТ, n (%)	56 (14%)	162 (27%)	<0,0001	9 (9%)	–
Гидроксихлорохин, n (%)	268 (67%)	156 (26%)	<0,0001	51 (51%)	0,02
Ритуксимаб, n (%)	136 (34%)	12 (2%)	<0,0001	5 (5%)	<0,0001
Белимумаб, n (%)	24 (6%)	0	<0,0001	4 (4%)	<0,0001
<i>Примечание</i> – Достоверность различий частоты признака между группами определялись путем использования межгруппового сравнения Манна – Уитни и тестом хи-квадрат					

Длительность приема ГК в РФ и Республике Казахстан была сопоставима и практически в два раза больше, чем Киргизской когорте ( $p < 0,0001$ ). За период болезни достоверно более высокие кумулятивные дозы в/в ГК и ЦФ применялись у пациентов РФ. У пациентов двух других республик кумулятивные дозы в/в ГК и ЦФ были ниже, чем у пациентов РФ. В реальной клинической практике на момент госпитализации все 100% пациентов принимали ГК per os, причем достоверно более низкие средние дозы назначались пациентам Республики Казахстан, наибольшие – пациентам Киргизской Республики. Среди цитостатических препаратов в Киргизской Республике чаще использовался ЦФ и метотрексат ( $p < 0,0001$ ). Мофетила микофенолат чаще назначался в Республике Казахстан, в то время как назначение ЦФ и ММФ в РФ было практически равнозначным. Гидроксихлорохин практически в три раза чаще назначался пациентам РФ, чем па-

циентам Киргизской Республики и Республики Казахстан ( $p < 0,0001$ ). Использование ГИБП у больных СКВ в РФ составляло 46% (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения)

**Таким образом,** результаты проведенного анализа данных свидетельствуют о существенных различиях социально-демографического статуса, характере и частоте клинических проявлений, активности и течения заболевания, частоте и структуре НПО, проводимой фармакотерапии в моноэтнических когортах пациентов с СКВ из РФ, Киргизской республики и Республики Казахстан.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ II)

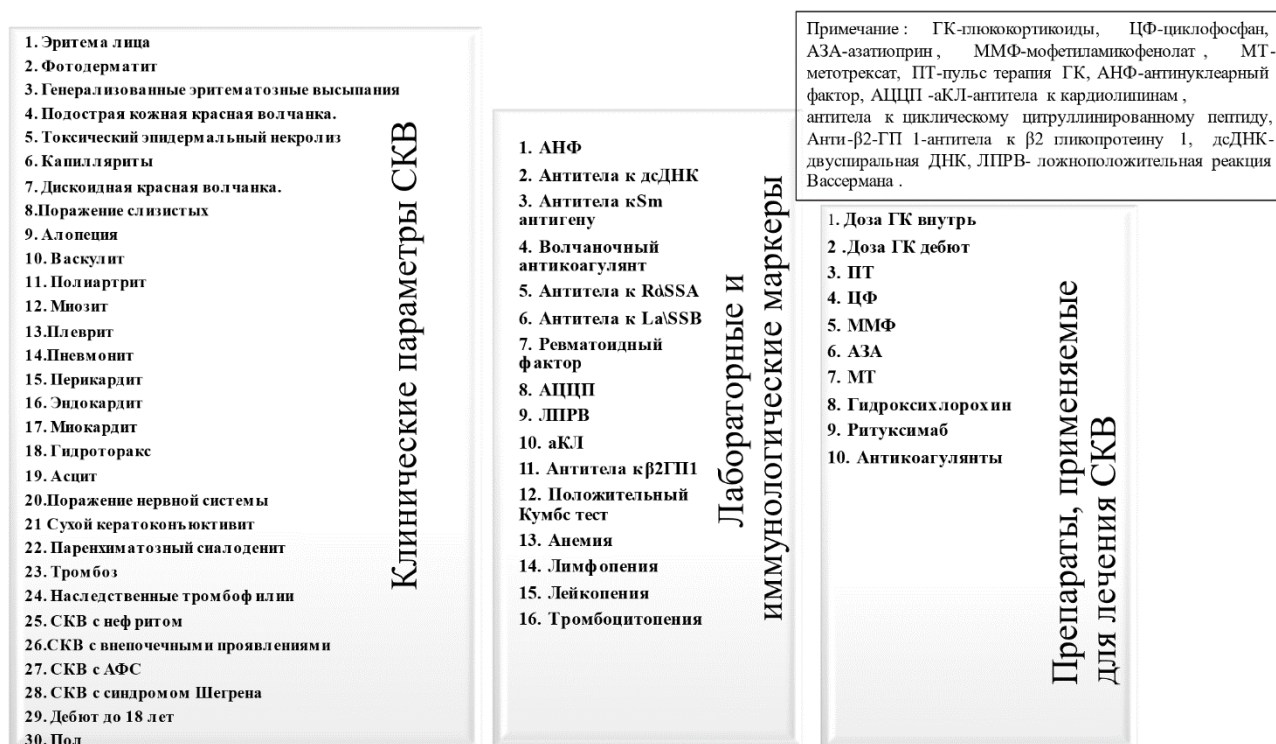
### **Основные клиничко-иммунологические варианты (фенотипы) СКВ по данным изучения 400 пациентов Российской Федерации.**

Характеристика пациентов представлена в *табл. 1* и *3*. На первоначальном этапе было сформулировано понятие **клиничко-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ** как совокупности характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, ответа на терапию и прогноза.

Деление СКВ на **клиничко-иммунологические варианты (фенотипы)** проводилось методом построения гипотез, в основе которых лежали известные факторы: клинические проявления СКВ, лабораторные и иммунологические показатели, используемые терапевтические схемы лечения. Высказывалось наиболее вероятное, «известное» предположение о том, что имеются различия между больными СКВ с волчаночным нефритом и с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания, между больными СКВ с АФС и без АФС, между больными СКВ с сопутствующим Шегрена и без синдрома Шегрена, между больными с дебютом до 18 лет и с началом СКВ в более старшем возрасте. В соответствии с этим определением нами было выделено **5 клиничко-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ: 1) СКВ с развитием волчаночного нефрита (ВН); 2) СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; 3) СКВ в сочетании с АФС; 4) СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; 5) СКВ с дебютом в детском возрасте.**

С целью классификации признаков и выделения **клиничко-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ** был выполнен кластерный анализ и построена дендрограмма с вычислением Евклидова расстояния по методу Варда. Для проведения кластерного анализа были отобраны данные 400 пациентов с СКВ

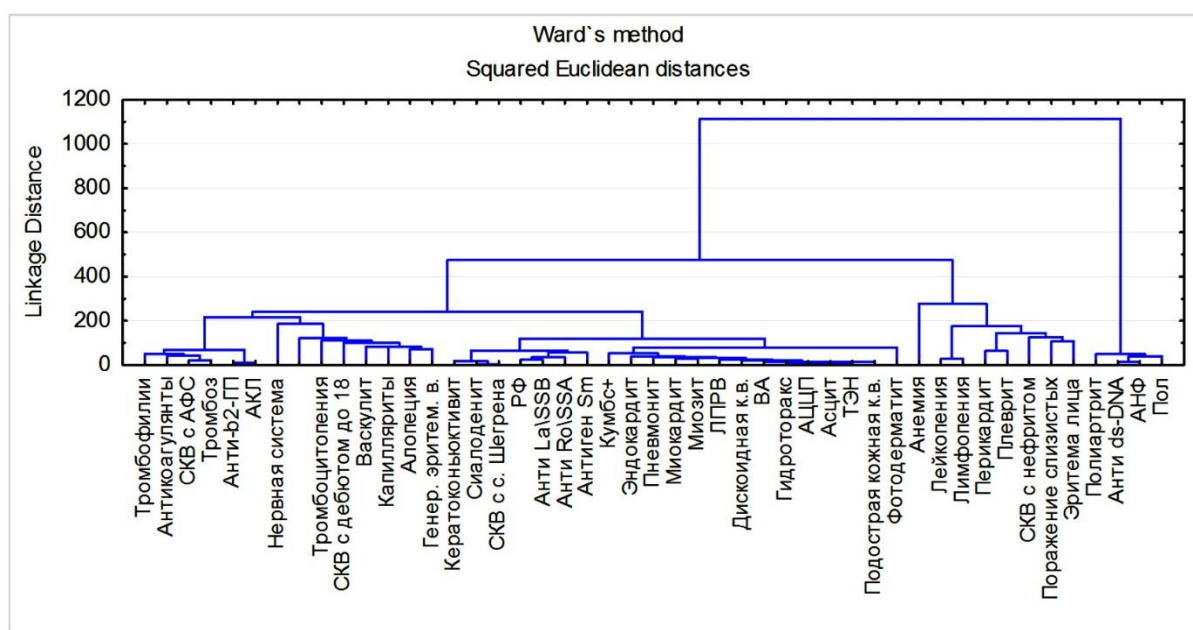
Российской когорты, включающие 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров (рис. 4). Последовательность объединения кластеров представлена в виде древовидной диаграммы (рис. 5). Визуальный анализ дендрограммы свидетельствует о том, что наиболее оптимальным является выделение пяти кластеров. **Первый кластер** включает пациентов с СКВ в сочетании с АФС. В него сгруппировались как клинические признаки, свойственные АФС: наследственные тромбофилии и тромбоз, так и его иммунологические параметры: аКЛ и антитела к В2ГП1, а также основная группа препаратов, используемая для его лечения- антикоагулянты.



**Рисунок 4** – Параметры 400 пациентов с СКВ для проведения кластерного анализа

**Второй кластер** объединил пациентов с дебютом до 18 лет, у которых нередко наблюдаются поражение нервной системы, генерализованные эритематозные высыпания, развитие васкулита, капилляритов, алопеции и тромбоцитопении, **Третий кластер** сгруппировал пациентов СКВ в сочетании с синдромом Шегрена со свойственными только им такими клиническими проявлениями, как сухой кератоконъюнктивит и хронический паренхиматозный сиалоденит, а также специфические иммунологические маркеры в виде ревматоидного фактора, антител к SS-A/Ro и антител к SS-B/La, к Sm антигену. В **четвертый кластер** вошли пациенты СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями: эндокардит, пневмонит, миокардит, миозит, дискоидная красная волчанка, подострая

кожная красная волчанка, асцит, гидроторакс, токсический эпидермальный некролиз и фотодерматит, и иммунологическими нарушениями: положительный Кумбс тест, положительные ЛПРВ, ВА. **Пятый кластер** объединил пациентов с волчаночным нефритом со следующими клиническими: анемия, лейкопения, перикардит, плеврит, поражение слизистых, эритема лица, полиартрит и иммунологическими- антитела к dsДНК и АНФ, признаками заболевания. Таким образом, полученные данные кластерного анализа классифицируют выбранные признаки в **пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ**.



**Рисунок 5** – Дендрограмма с построением Евклидова расстояния по методу Варда

После получения результатов кластерного анализа проведен попарный сравнительный анализ различных фенотипов СКВ.

### **Фенотипические особенности СКВ с волчаночным нефритом**

Включенные в исследование 400 пациентов СКВ Российской когорты были разделены на две группы по клиническому признаку наличия поражения почек. В первую группу вошли пациенты с ВН. Диагноз ВН был установлен у 192 (48%) из 400 человек на основании критериев ACR (Dooley M., 2004). У 82 (43%) пациентов клинический диагноз был подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов почек. Во вторую группу с преимущественно внепочечными проявлениями включили 208 (52%) пациентов, у которых не наблюдалось поражения почек за весь период болезни. При проведении сравнительного исследования методом  $\chi^2$  были получены следующие различия



между пациентами с СКВ с ВН и пациентами с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ. Наиболее часто выявляемым триггером развития СКВ в группе ВН была инсоляция (у 49 [26%] против 26 [13%]; ОШ = 2,4; 95%-й ДИ 1,4–4,0;  $p = 0,001$ ). Первыми признаками болезни практически у 77 (40%) пациентов с ВН были протеинурия и/или изменения мочевого осадка, отеки, повышение АД, реже (у 31 [16%] и 33 [17%] соответственно) развитию ВН предшествовал полиартрит или сочетание поражения кожи и суставов, но в течение не более 6 месяцев присоединялись признаки поражения почек. В группе пациентов с СКВ без нефрита в дебюте чаще наблюдались: полиартрит – у 69 (33%), сочетанное поражение кожи и суставов – у 54 (26%), синдром Рейно – у 33 (16%) ( $p \leq 0,0001$ ). ВН часто сочетался с эритематозным поражением кожи лица, «бабочкой» (у 80 [42%] против 56 [27%], ОШ = 1,93; 95%-й ДИ 1,27–2,95;  $p = 0,02$ ), с серозитом (экссудативный плеврит – у 84 [44%] против 42 [20%], ОШ = 3,07; 95%-й ДИ 1,97–4,78;  $p = 0,0001$ ), с перикардитом (у 87 [46%] против 46 [22%], ОШ = 2,91; 95%-й ДИ 1,89–4,50;  $p = 0,0001$ ), с гематологическими нарушениями в виде анемии (у 120 [63%] против 75 [36%], ОШ = 2,95; 95%-й ДИ 1,96–4,43;  $p = 0,009$ ), лейкопении (у 94 [49%] против 81 [39%], ОШ = 1,5; 95%-й ДИ 1,01–2,24;  $p = 0,04$ ) и тромбоцитопении (у 81 [42%] против 33 [16%], ОШ = 3,86; 95%-й ДИ 2,42–6,18;  $p = 0,0001$ ). При развитии ВН достоверно чаще наблюдалось острое по началу течение заболевания (96 [50%] против 19 [9%]) и высокая активность по индексу SLEDAI2K ( $11,54 \pm 9,25$  баллов против  $7,95 \pm 6,21$ ,  $p = 0,01$ ). У пациентов с ВН чаще встречалась гипокомплементемия (у 155 [81%] против 97 [47%], ОШ = 4,79; 95%-й ДИ 3,05–7,52;  $p = 0,0001$ ). Существенные различия наблюдались в проводимой терапии: так, пациенты с ВН получали более высокие дозы ГК ( $38,15 \pm 19,17$  мг/сутки против  $26,6 \pm 8,29$  мг/сутки,  $p \leq 0,0001$ ), ММФ (у 57 [31%] против 27 [4%],  $p \leq 0,0001$ ) и ЦФ (у 119 [62%] против 35 [17%],  $p \leq 0,0001$ ).

### **Фенотипические особенности СКВ в сочетании с АФС**

АФС был диагностирован у 48 (12%) из 400 пациентов с СКВ, находящихся на госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. На *рис. 6* представлены большие и малые признаки АФС у 48 пациентов с СКВ. Проведен сравнительный анализ данных 48 пациентов с СКВ в сочетании со вторичным АФС с 352 пациентами с СКВ без АФС. Были прослежены следующие особенности СКВ с АФС: более высокая частота встречаемости СКВ с АФС у мужчин (9 [18%] против 28 [7%] СКВ без АФС ( $p = 0,03$ ); развитие тромбозов различных локализаций уже в дебюте заболевания (у 27% пациентов,  $p \leq 0,0001$ ), – нередкое

сочетание с наследственными тромбофилиями у 35% человек; более частое развитие дискоидного поражения кожных покровов (у 10 [21%] против 9 [2%] пациентов, ОШ = 10,03; 95%-й ДИ 3,84–26,22;  $p < 0,0001$ ), васкулита (у 16 [33%] против 57 [16%], ОШ = 2,59; 95%-й ДИ 1,33–5,03;  $p = 0,01$ ) и эндокардита (у 7 [15%] против 18 [5%], ОШ = 3,17; 95%-й ДИ 1,25–8,04;  $p = 0,03$ ). Отмечена более частая встречаемость тромбоцитопении (у 28 [58%] против 86 [24%]; ОШ = 4,33; 95%-й ДИ 2,32–8,08;  $P < 0,0001$ ), волчаночного антикоагулянта (9 [18%] против 14 [4%], ОШ = 16,0; 95%-й ДИ 5,11–50,2;  $p = 0,0001$ ), ложноположительной реакции Вассермана (у 7 [15%] против 14 [4%], ОШ = 12; 95%-й ДИ 1,57–10,8;  $p = 0,01$ ), аКЛ (у 42 [89%] против 27 [7%], ОШ = 72,4; 95%-й ДИ 28,5–183,9;  $p = 0,0001$ ) и антител к b2 гликопротеин 1 у (у 35 [74%] против 27 [7%], ОШ = 32,4; 95%-й ДИ 15,3–68,4;  $p = 0,0001$ ). Выявлен более высокий ИП SLICC ( $1,92 \pm 1,82$  против  $1,59 \pm 1,24$ ,  $p = 0,01$ ), преимущественно хроническое по дебюту течение заболевания по В. А. Насоновой у 66% пациентов. В терапии приоритет на 100%-е использование антикоагулянтов и назначение более низких пероральных доз ГК ( $26,41 \pm 21,24$  мг\сутки против  $32,99 \pm 22,04$  мг\сутки,  $p = 0,03$ ).



**Рисунок 6** – Частота больших и малых признаков АФС у пациентов с СКВ в сочетании с АФС ( $n = 48$ )

### **Фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с синдромом Шегрена**

Синдром Шегрена был подтвержден у 44 (11%) пациентов с СКВ. По результатам проведенных стоматологического и офтальмологического дообследо-

ваний среди 44 пациентов с СКВ хронический паренхиматозный паротит диагностирован у 40 (90%), сухой кератоконъюнктивит – у 24 (55%) пациентов. При проведении сравнительного исследования пациентов с СКВ с наличием ( $n = 44$ ) или отсутствием ( $n = 356$ ) синдрома Шегрена было установлено, что у пациентов СКВ с синдромом Шегрена чаще был полиартрит (у 44% против 23%,  $p = 0,01$ ) и синдром Рейно (у 22% против 6%,  $p < 0,003$ ). Среди клинических проявлений у пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена чаще выявлялись: подострая кожная красная волчанка (у 8 [18%] против 4 [1%], ОШ = 19,5; 95%-й ДИ 5,61–68,1;  $p = 0,0001$ ), синдром Рейно (у 18 [40%] против 48 [14%], ОШ = 8,25; 95%-й ДИ 3,85–17,6;  $p = 0,0001$ ), поражение периферической нервной системы в виде сенсорной или сенсорно-моторной полинейропатии (у 9 [20%] против 10 [3%], ОШ = 8,79; 95%-й ДИ 3,35–23,1;  $p = 0,0001$ ), развитие интерстициального пневмонита (у 6 [13%] против 17 [5%], ОШ = 3,15; 95%-й ДИ 1,17–8,47;  $p = 0,03$ ) в отличие от пациентов без синдрома Шегрена. Среди лабораторных нарушений у пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена чаще наблюдались: лейкопения (у 31 [70%] против 144 [40%], ОШ = 3,51; 95%-й ДИ 1,78–6,94;  $p = 0,0001$ ), SS-A/Ro (у 41 [93%] против 13 [4%], ОШ = 312,5; 95%-й ДИ 86,7–1125,3;  $p = 0,0001$ ), SS-B/La (у 15 (35%) против 11 (3%), ОШ = 16,1; 95%-й ДИ 6,79–38,3;  $p = 0,0001$ ) и ревматоидный фактор (у 12 [27%] против 7 [2%], ОШ = 18,4; 95%-й ДИ 6,80–50,2;  $p < 0,0001$ ). У этих пациентов преобладал хронический вариант течения заболевания по В. А. Насоновой: у 32 (72%) против 174 (49%). В лечении использовались более низкие дозы ГК ( $24,52 \pm 21,35$  мг/сутки против  $33,34 \pm 22,02$  мг/сутки,  $p = 0,01$ ), чаще применялся РТМ (у 22 [50%] против 114 [32%],  $p = 0,01$ ).

#### **Фенотипические особенности СКВ с дебютом в детском возрасте**

В результате сравнительного исследования двух групп пациентов: первой (100 человек, 25%), с началом заболевания до 17 лет включительно, и второй (300 человек, 75%) с первыми признаками заболевания в возрасте от 18 лет и старше, было установлено следующее. У пациентов с дебютом до 18 лет имелась предполагаемая временная связь развития заболевания с инсоляцией (у 53 [53%] против 22 [8%], ОШ = 14,2; 95%-й ДИ 7,94–25,6;  $p = 0,0001$ ), частое выявление ВН (у 26% против 13%,  $p = 0,002$ ), гематологических нарушений (у 14% против 5%,  $p = 0,0001$ ) и поражения ЦНС у 6% уже в дебюте. Среди клинических проявлений – более частое выявление фотосенсибилизации (у 45 [45%] против 26 [9%], ОШ = 8,62; 95%-й ДИ 4,91–15,1;  $p = 0,0001$ ), эритемы кожи лица (у 48 [48%] против 88 [29%], ОШ = 2,22; 95%-й ДИ 1,4–3,54;  $p = 0,0001$ ), множественных эритематозных высыпаний (у 25 [25%] против 30 [10%], ОШ = 3,0; 95%-й ДИ 1,66–

5,41;  $p = 0,0001$ ), поражения слизистых оболочек (у 47 [47%] против 85 [28%], ОШ = 2,24; 95%-й ДИ 1,41–3,58;  $p = 0,0001$ ). Развитие НПО у 72 % пациентов против 50% в другой группе и более высокий ИП SLICC ( $2,3 \pm 1,5$  против  $1,5 \pm 1,2$  баллов,  $p = 0,01$ ).

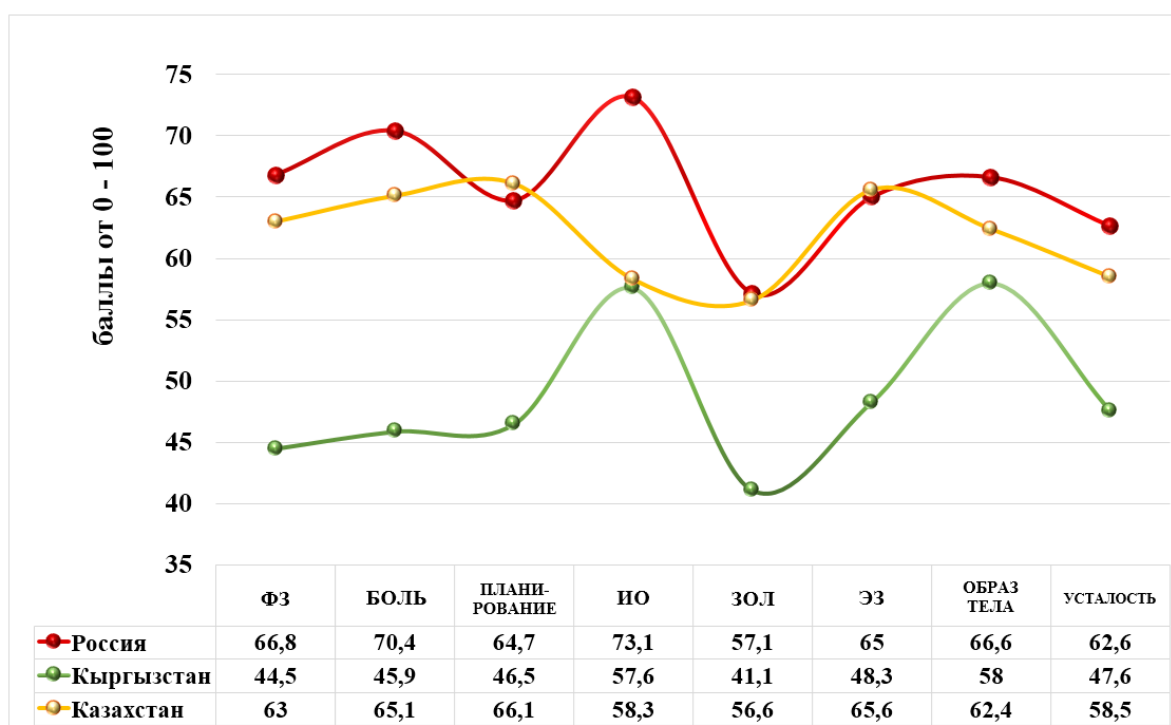
**Таким образом,** проведенное исследование продемонстрировало возможность выделения клиничко-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ, отличающиеся по основным клиническим, лабораторным, иммунологическим признакам СКВ и проводимой терапии. Показано, что различные фенотипы СКВ связаны с гетерогенностью данного заболевания и обуславливает различный ответ на терапию, что повышает качество диагностики данного заболевания и обеспечивает персонифицированный подход к лечению данной категории больных.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ III)

#### Качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с СКВ

#### Исследование КЖСЗ у пациентов с СКВ при помощи общего опросника SF-36v.1 и специфического опросника LupusQoL

Как представлено на *рис. 7*, во всех трех когортах отмечено снижение КЖСЗ у пациентов с СКВ по всем 8 шкалам опросника **LupusQoL**. Наихудшее КЖСЗ выявлено в шкалах ЗОЛ, Усталости, Планирования и Эмоционального здоровья.



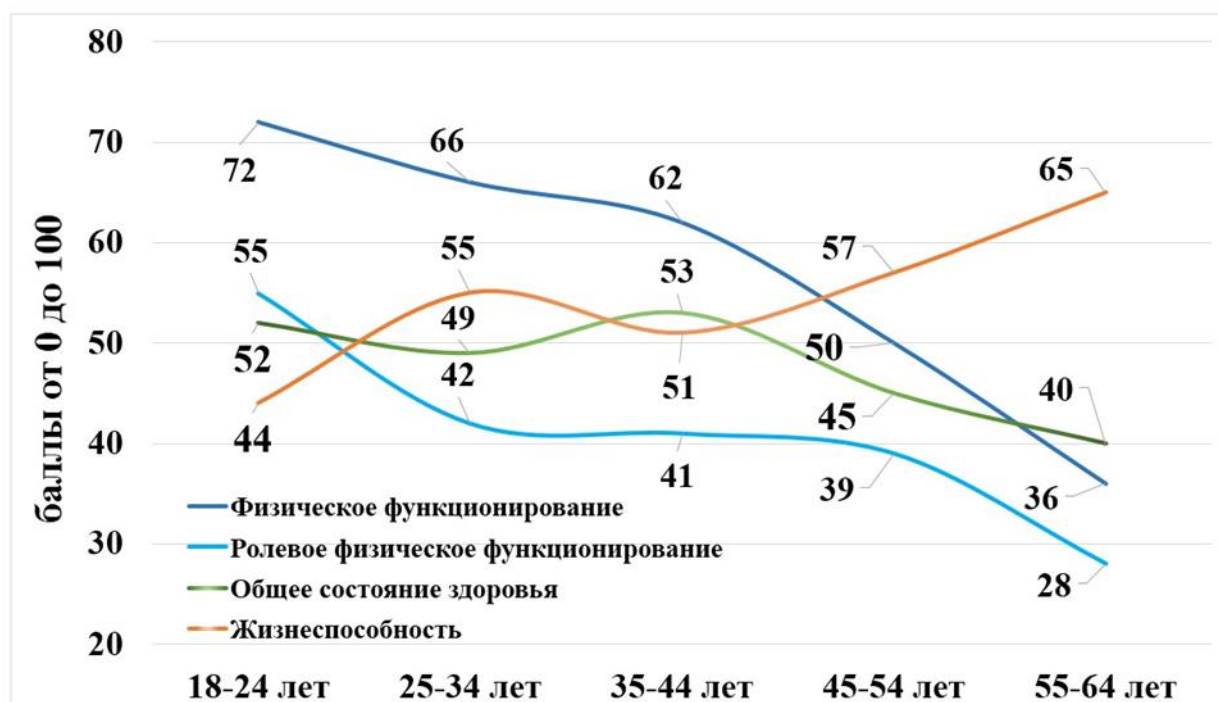
**Рисунок 7** – Сравнительное исследование КЖСЗ у пациентов Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан (по данным опросника LupusQoL)

Пациенты РФ были полностью сопоставимы по уровню КЖСЗ по 7 шкалам с пациентами Республики Казахстан, за исключением шкалы ИО, по которой КЖСЗ у пациентов РФ было достоверно лучше ( $p = 0,002$ ). У пациентов Киргизской Республики КЖСЗ было крайне низким по всем 8 шкалам по сравнению с пациентами двух других стран ( $p < 0,0001$ ). Наихудшее КЖСЗ в киргизской когорте отмечалось по шкалам ЗОЛ, ФЗ, Боли, Планирования, Усталости и ЭЗ.

Для выявления факторов, влияющих на КЖСЗ у пациентов с СКВ трех когорт: Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан, по данным анализа суммарного счета LupusQoI был проведен сравнительный анализ между пациентами с крайне низким КЖСЗ (LupusQoI  $< 20$  баллов,  $n = 93$ ) и умеренно сниженным КЖСЗ (LupusQoI  $> 60$  баллов,  $n = 484$ ). Более низкое КЖСЗ (LupusQoI  $< 20$  баллов) ассоциировалось с более старшим возрастом пациентов –  $37,06 \pm 12,38$  лет ( $p = 0,04$ ), большей длительностью верификации диагноза СКВ – в среднем до 36 [12; 84] месяцев ( $p < 0,0001$ ), с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI2K – до  $11,32 \pm 8,16$  баллов ( $p = 0,04$ ), с количеством необратимых повреждений органов – до  $1,29 \pm 0,96$  баллов по ИП SLICC ( $p = 0,004$ ), с хроническим течением заболевания по В. А. Насоновой – у 71% человек ( $p = 0,003$ ). У 56% пациентов с низким КЖСЗ (LupusQoI  $< 20$  баллов) выявлялись РТДС ( $p < 0,0001$ ), в основном, тревожная депрессия, а также тревожное и депрессивные расстройства по шкале HADS. Практически половина пациентов с низким КЖСЗ (LupusQoI  $< 20$  баллов) не имели работы ( $p = 0,03$ ), 68% были инвалидами по заболеванию ( $p = 0,02$ ), 59% не имели высшего образования ( $p = 0,01$ ). Соответственно, более хорошее КЖСЗ у пациентов с СКВ (LupusQoI  $> 60$  баллов) отмечалось у молодых пациентов в возрасте  $30,09 \pm 9,96$  лет, у которых диагноз СКВ был верифицирован сравнительно быстро, в среднем за 10 [4; 24] месяцев. У них была более низкая активность заболевания –  $8,50 \pm 7,47$  баллов по индексу SLEDAI2K, меньшее количество необратимых повреждений органов –  $1,09 \pm 0,96$  баллов по ИП SLICC, в 30% случаев – подострый вариант течения заболевания по В. А. Насоновой. Практически 60% этих пациентов имели постоянную работу и высшее образование, половина этих пациентов не были инвалидами по заболеванию. Только в группе пациентов с КЖСЗ по LupusQoI  $> 60$  баллов были беременные женщины 14%, и практически у 84% человек отсутствовали признаки РТДС по шкале HADS.

Различия в КЖСЗ по восьми шкалам опросника SF 36 были получены при сравнении разных возрастных групп пациентов с СКВ с соответствующими воз-

растными популяционными нормами опросника методом форест плот с доверительным интервалом 95%. У возрастной группы пациентов от 45-54 лет ( $p < 0,05$ ) отмечено улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по шкале «Жизнеспособность» ( $57,0 \pm 23,8$  против  $44,4 \pm 21,1$ ;  $p = 0,02$ ) и его ухудшение по шкалам «Физическое функционирование» ( $50,6 \pm 30,5$  против  $72,7 \pm 26,7$ ;  $p = 0,002$ ) и «Общее состояние здоровья» ( $45,8 \pm 20,1$  против  $52,1 \pm 18,9$ ;  $p = 0,001$ ) по сравнению с возрастной группой 25–34 года (рис. 8).



**Рисунок 8** – Изменение компонентов Физического здоровья, Общего состояния здоровья и Жизнеспособности в зависимости от возраста 400 пациентов с СКВ из РФ (по данным опросника SF 36)

### ***Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) на КЖСЗ пациентов с СКВ РФ, Кыргызской Республики и Республики Казахстан***

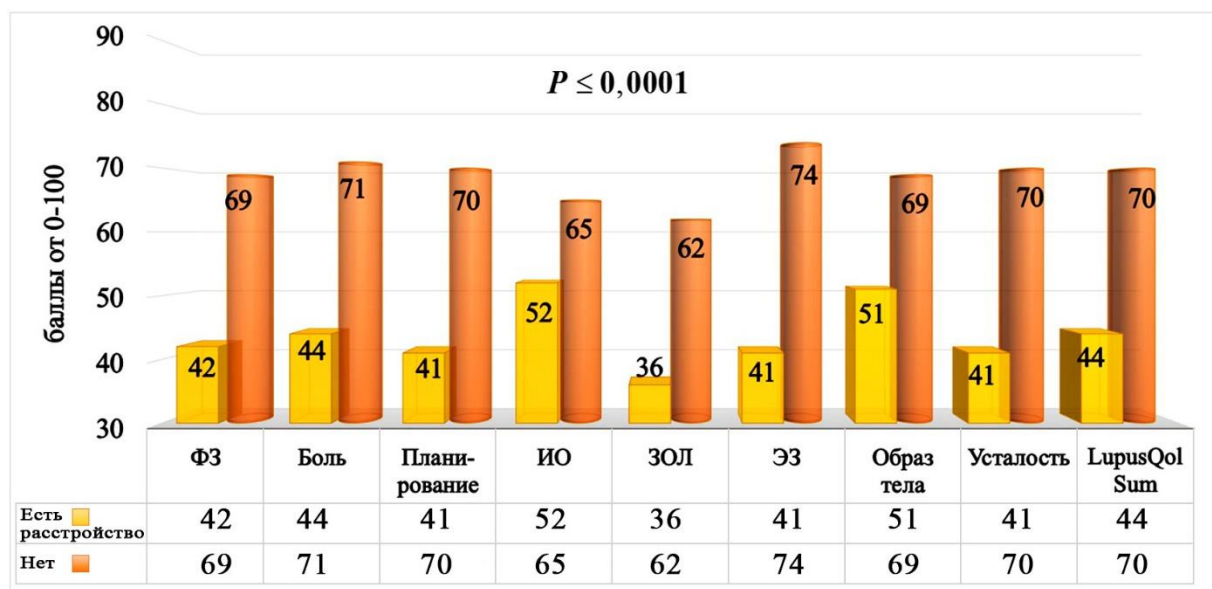
Скрининговое обследование для определения РТДС с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) проведено у 1060 пациентов с СКВ. Больше чем у половины пациентов (у 619 [58,3%]) выявлена высокая вероятность РТДС. Среди РТДС чаще всего наблюдалась тревожная–депрессия (HADS-Д  $\geq 8$  баллов и HADS-T  $\geq 8$  баллов) – у 346 (32,6%) человек, вторым по частоте выявления было тревожное расстройство (HADS-T  $\geq 8$  баллов) – у 230 (22%) человек, третьим – депрессивное расстройство (HADS-Д  $\geq 8$  баллов) – у 43 (4%). При анализе данных каждой страны в отдельности отмечены существенные различия в количестве пациентов с РТДС между РФ, Республикой Казахстан

и Киргизской Республикой. У пациентов Киргизской Республики РТДС наблюдались у 73% пациентов ( $p < 0,0001$ ), в то время как в двух других странах они встречались реже (в 41% случаев).

Тревожное расстройство и депрессивное расстройство встречалось во всех трех странах с одинаковой частотой – в среднем 22% и 4% соответственно. Тревожная депрессия в 2,5 раза чаще ( $p < 0,0001$ ) отмечалась у пациентов Киргизской Республики ( $n=253$  ; 46%) пациентов по сравнению с пациентами из РФ ( $n=68$  ;18%)и Республики Казахстан ( $n= 15$ ; 15% ; ).

Пациенты с РТДС имели достоверно более высокую активность заболевания по индексу SLEDAI2K ( $14,78 \pm 8,59$  баллов против  $12,22 \pm 8,30$ ;  $p = 0,01$ ) на момент проведения скринингового опроса, в связи с этим им назначались более высокие средние дозы пероральных ГК ( $22,33 \pm 12,6$  мг/сутки по сравнению с  $18,5 \pm 12,0$  мг/сутки;  $p = 0,05$ ), и проводилась пульс терапия ГК в/в с использованием более высоких доз ( $2631,5 \pm 2158,1$  против  $1335,6 \pm 1103,3$ ;  $p = 0,001$ ).

Практически у 70% пациентов с тревожной депрессией ( $n = 346$  из 1060 опрошенных) определялась высокая и крайне высокая активность заболевания по индексу SLEDAI2K, что подтверждает связь этих видов расстройств с активностью заболевания. У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами КЖСЗ было достоверно более низким по всем 8 шкалам опросника LupusQoL, чем у пациентов без этих расстройств ( $p < 0,0001$ , рис. 9).



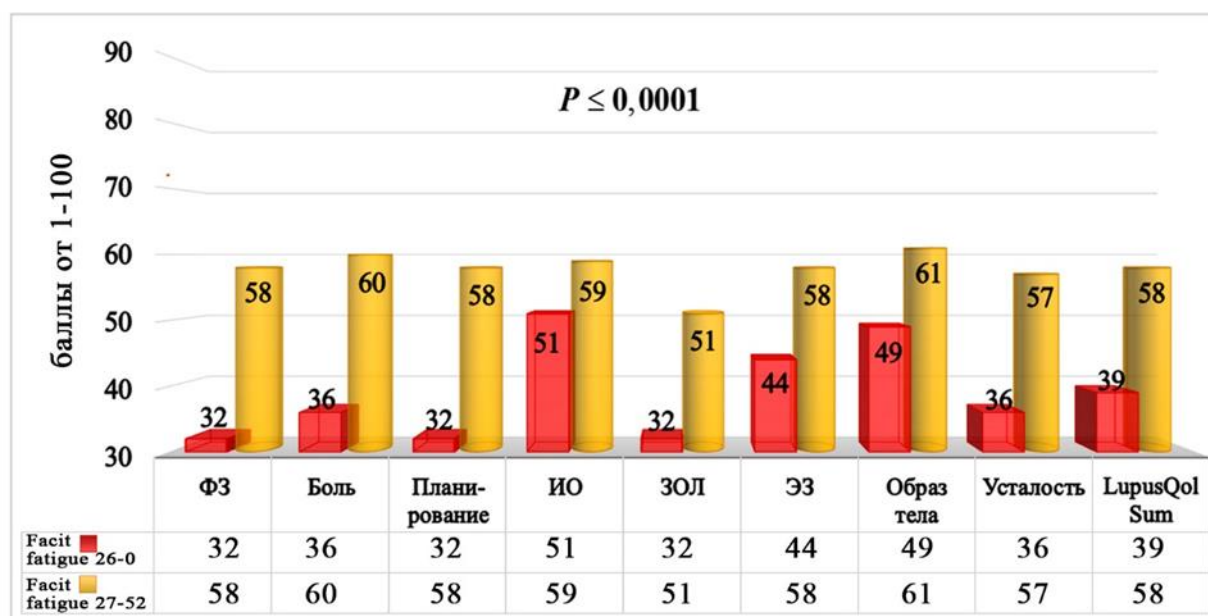
**Рисунок 9**– КЖСЗ у пациентов с СКВ на фоне РТДС

### **Влияние усталости на КЖСЗ пациентов с СКВ РФ, Киргизской Республики и Республики Казахстан**

Общий счет шкалы FACIT-fatigue оценивался по 4 градациям: усталости нет (52–40 баллов), незначительная усталость (39–27 баллов), выраженная усталость (26–14 баллов) и крайне выраженная усталость (13–0 баллов). Усталость выявлялась у 828 (79%) из 1061 пациентов с СКВ по данным опросника FACIT-fatigue.

Хотя в РФ процент пациентов с выявленной усталостью (табл. 6) был существенным (63%), этих пациентов было меньше, чем в республике Казахстан (94%) и Киргизской республике (86%) ( $p < 0,0001$ ). Достаточно интересным было выявление более значимого числа пациентов с выраженной (51%) и крайне выраженной (30%) усталостью среди когорты Республики Казахстан, даже по сравнению с Киргизской Республикой. У пациентов РФ и Киргизской республики преобладала незначительная усталость – в 38% и 39% случаев соответственно. У пациентов с выраженной усталостью был более высокий индекс SLEDAI2K ( $16,4 \pm 9,3$  балла против  $11,5 \pm 8,4$ ;  $p = 0,0001$ ), они получали более высокие дозы пероральных ГК ( $23,33 \pm 12,3$  мг\сутки против  $19,5 \pm 17,0$ ;  $p = 0,001$ ), и им вводились более высокие дозы в\в ГК ( $2438,5 \pm 2259,1$  против  $1535,6 \pm 1307,3$  мг;  $p = 0,001$ ) в связи с активностью СКВ.

КЖСЗ у пациентов с выраженной усталостью было достоверно более низким по всем шкалам опросника LupusQoL (рис. 10).



**Рисунок 10** – КЖСЗ у пациентов с СКВ на фоне усталости



Тревожное расстройство, депрессивное расстройство и тревожная депрессия с высокой степенью достоверности ассоциировались с развитием выраженной усталости (табл. 6).

**Таблица 6** – Взаимосвязь усталости с РТДС

Показатели		Пациенты с выраженной усталостью (FACIT-fatigue 26–0), n = 447	Пациенты без выраженной усталости (FACIT-fatigue 52–27), n = 615	$\chi^2$ ; P, ОШ [95%-й ДИ]
Тревожное расстройство HADS-T $\geq$ 8 баллов	есть	158	72	85,2; 0,0001
	нет	289	543	4,12 [3,01–5,64]
Депрессивное расстройство HADS-D $\geq$ 8 баллов	есть	30	13	14,08; 0,0001
	нет	417	602	3,33 [1,72–6,46]
Тревожная депрессия (HADS-D $\geq$ 8 баллов и HADS-T $\geq$ 8 баллов)	есть	226	120	113,6; 0,0001
	нет	221	495	4,22 [3,21–5,54]

*Примечание* – Достоверность различий частоты признака между группами определялись тестом хи-квадрат ( $\chi^2$ ), p – достоверность различий между группами, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

**Таким образом,** исследование КЖСЗ является важнейшим компонентом оценки состояния пациента с СКВ, поскольку затрагивает разные сферы его жизни, влияющие на течение заболевания. Использование специфических опросников помогает более объективно оценить КЖСЗ у пациента с конкретным заболеванием. Своевременная диагностика усталости и РТДС поможет улучшить КЖСЗ у пациента с СКВ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование свидетельствует о гетерогенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем между пациентами с СКВ европеоидной расы, проживающих на территории Российской Федерации, и пациентов с СКВ монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан.

2. Дебют СКВ у пациентов Российской Федерации достоверно чаще приходился на возраст до 18 лет (25%) и редко на 35–44 года (12%) по сравнению с пациентами Киргизской Республики и Республики Казахстан ( $p < 0,0001$ ).

3. У пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан, по сравнению с Российской Федерацией, достоверно чаще встречался острый вариант де-

бюта СКВ (по В. А. Насоновой) – в 36% и 50% соответственно ( $p < 0,0001$ ), активность СКВ по SLEDAI2K была достоверно ( $p < 0,0001$ ) выше, чем у пациентов из Российской Федерации, а среди клинических проявлений заболевания преобладали поражения нервной системы, развитие васкулита, миозита, алопеции, поражения кожи и слизистых оболочек и гематологические нарушения ( $p < 0,0001$ ); частота волчаночного нефрита была сопоставимой во всех трех группах.

4. Более высокая частота необратимых повреждений органов выявлена у пациентов Республики Казахстан и Российской Федерации (90% и 56% соответственно), в то время как у пациентов Киргизской Республики она составляла 19%. Особенности необратимых повреждений органов у пациентов Киргизии было развитие легочной гипертензии и фиброза легких, сердечно-сосудистых катастроф и хронической почечной недостаточности. Для пациентов из республики Казахстан были характерны: высокая частота рубцовой алопеции, артрита и когнитивных нарушений; из Российской Федерации – развитие катаракты, асептических некрозов, сахарного диабета, ранней аменореи и тромбозов.

5. Индекс повреждения (SLICC  $> 1$  балла) ассоциировался со старшим возрастом пациентов, с большей длительностью заболевания, с числом обострений СКВ, с высокими дозами ГК в дебюте заболевания и с длительностью терапии ГК ( $p < 0,05$ ).

6. Основными препаратами для лечения пациентов с СКВ в 100% были глюкокортикоиды. В дебюте СКВ более высокие дозы глюкокортикоидов назначались пациентам в Российской Федерации и Киргизской Республике ( $p < 0,0001$ ), а более высокие кумулятивные дозы глюкокортикоидов и циклофосфамида применялись у пациентов Российской Федерации ( $p < 0,0001$ ). В Российской Федерации гидроксихлорохин назначался в три раза чаще ( $p < 0,0001$ ), а использование ГИБП составило 46% (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения) против 2% и 9% в Киргизской Республике и Республике Казахстан соответственно.

7. В результате проведенного кластерного анализа 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров СКВ у 400 обследованных пациентов Российской Федерации были выделены пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита, СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с АФС; СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; СКВ с дебютом в детском возрасте (до 18 лет), различающиеся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, вариантам дебюта и течения заболевания, ответа на терапию и прогноза.

8. При сравнительном исследовании качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием опросника LupusQoL у пациентов с СКВ из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан было отмечено его снижение, особенно значимое по шкалам «Зависимость от других людей», «Усталость», «Планирование» и «Эмоциональное здоровье». У пациентов Киргизской Республики качество жизни, связанное со здоровьем, было крайне низким по всем 8 шкалам по сравнению с пациентами двух других стран ( $p < 0,0001$ ).

9. Установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем, (LupusQoI  $< 20$  баллов) ассоциировалось со старшим возрастом пациентов, с большей длительностью верификации диагноза СКВ, с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI2K, с количеством НПО (ИП SLICC  $> 1$ ), с хроническим вариантом дебюта заболевания по В. А. Насоновой. Выявлена взаимосвязь низкого качества жизни, связанного со здоровьем (LupusQoI  $< 20$  баллов), с расстройствами тревожно-депрессивного спектра по шкале HADS, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования.

10. По результатам проведенного исследования качества жизни, связанного со здоровьем, с помощью опросника SF36 в различных возрастных группах пациентов с СКВ в Российской Федерации выявлено улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по шкале «Жизнеспособность», и его ухудшение по шкалам «Физическое функционирование» и «Общее состояние здоровья», после 45–54 лет ( $p < 0,05$ ) по сравнению с возрастной группой 25–34 года.

11. Выявлена высокая частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (58% из 1060), чаще всего в виде тревожной депрессии (HADS-Д  $\geq 8$  баллов и HADS-T  $\geq 8$  баллов), тревожного расстройства (HADS-T  $\geq 8$  баллов) и депрессивного расстройства (HADS-Д  $\geq 8$  баллов). Наиболее часто эти состояния выявлялись у киргизских пациентов с СКВ – в 73%, наряду с тревожной депрессией, которая наблюдалась в 2,5 раза чаще, чем в Российской Федерации и Республике Казахстан ( $p < 0,0001$ ).

12. Тревожно-депрессивные расстройства ассоциировались со старшим возрастом, с более поздним дебютом СКВ ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,0002$ ), с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI2K ( $P = 0,01$ ), с более высокими средними дозами пероральных и в/в глюкокортикоиды ( $p = 0,005$ ;  $p = 0,001$ ). У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами качество жизни, связанное со здоровьем, было снижено в 1,5–1,7 раза по каждой из 8 шкал опросника LupusQoI ( $P < 0,0001$ ), больше всего по шкалам «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье», «Планирование» и «Усталость».

13. По данным опросника FACIT-fatigue, усталость выявлена у 828 из 1061 (79%) пациентов с СКВ. Частота выявления усталости по сравнению с Российской Федерацией была достоверно выше у пациентов Республики Казахстан (96 [94%] против 240 [63%],  $p < 0,0001$ ) и Киргизской Республики (492 [86%] против 240 [63%],  $p < 0,0001$ ). Выраженная (52 [51%] против 80 [21%],  $p < 0,001$ ) и крайне выраженная (31 [30%] против 13 [4%],  $p < 0,001$ ) усталость достоверно чаще выявлялась среди пациентов Республики Казахстан по сравнению с Российской Федерацией.

14. Выраженная усталость у пациентов с СКВ ассоциировалась с активностью заболевания по индексу SLEDAI2K, более высокими дозами глюкокортикоидов, принимаемых per os и вводимых внутривенно, уровнем антител к dsDNA и расстройствами тревожно-депрессивного спектра. У пациентов с усталостью качество жизни, связанное со здоровьем, было значимо снижено по каждой из 8 шкал опросника LupusQoI ( $p < 0,0001$ ), больше всего ухудшались показатели шкал «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование» и «Эмоциональное здоровье».

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В клинической практике пациентам с СКВ на каждом визите к врачу необходимо оценивать активность заболевания по индексу SLEDAI2K, качество жизни, связанное со здоровьем, по опроснику SF36 или LupusQoI, каждые 6 месяцев – необратимые повреждения органов по индексу повреждения SLICC.

2. С целью прогнозирования дальнейшего течения заболевания, мониторинга и проводимой терапии необходимо учитывать этническую принадлежность пациента с СКВ.

3. Пациентам с СКВ следует проводить скрининговое исследование для выявления расстройств тревожно-депрессивного спектра с использованием госпитальной шкалы HADS, и своевременно направлять к психоневрологу на дообследование и подбор терапии.

4. При развитии клинико-иммунологического варианта СКВ с волчаночным нефритом оценку прогноза заболевания и подбор персонифицированной терапии следует проводить с учетом возраста, этнической принадлежности и морфологического класса нефрита.

5. С целью раннего выявления клинико-иммунологического варианта СКВ с АФС всем пациентам с СКВ следует проводить исследование специфических иммунологических тестов и системы гемостаза.

6. Всем пациентам с СКВ с жалобами на сухость во рту и/или глазах и/или гиполакримию и/или гипосаливацию, необходимо провести диагностику антител к SS-A/Ro и SS-B/La, ревматоидного фактора; запланировать осмотр стоматологом с проведением сиалометрии, сиалографии околоушных слюнных желез пациентов; осмотр офтальмологом с постановкой стимулированного теста Ширмера для исключения/подтверждения клинко-иммунологического варианта СКВ в сочетании с синдромом Шегрена.

### **СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России**

1. Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов – миф или реальность? / С. К. Соловьев, А. А. Меснянкина, Н. Ю. Никишина, Е. А. Асеева, А. М. Лиля // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 77–83.

2. Индекс прогнозирования неблагоприятных исходов системной красной волчанки / Е. А. Асеева, Н. Ю. Никишина, А. А. Меснянкина, С. К. Соловьев, Б. Ш. Исаева, Г. М. Койлубаева, А. М. Лиля // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 98–102.

3. Объективная оценка повреждающего действия глюкокортикоидов (индекс токсичности) у пациентов с системной красной волчанкой / Н. Ю. Никишина, Е. В. Ермолаева, А. А. Меснянкина, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Б. Ш. Исаева, Г. М. Койлубаева, А. М. Лиля // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 111–116.

4. Козловская, Н. Л. Перспективы применения белимумаба при волчаночном нефрите / Н. Л. Козловская, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева // Современная ревматология. – 2021. – № 15 (4). – С. 94–100.

5. Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г. По терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть II / Н. Л. Козловская, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева [и др.] // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 9–14.

6. Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I / Н. Л. Козловская, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева [и др.] // Современная ревматология. – 2020. – № 14 (4). – С. 7–15.

7. Исаева, Б. Г. Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных системной красной волчанкой в Казахстане /

Б. Г. Исаева, Е. А. Асеева. // Научно-практическая ревматология. – 2021. – № 59 (1). – С. 75–83.

8. Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой по данным российской когорты РЕНЕССАНС / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Н. Ю. Никишина, Г. М. Койлубаева, Т. А. Лисицына, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 23–30.

9. Стандартные и инновационные методы терапии системной красной волчанки / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Н. Ю. Никишина, Е. Л. Насонов, А. М. Лиля // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 13. – С. 21–29.

10. Современное состояние проблемы системной красной волчанки в Казахстане / Б. Г. Исаева, М. М. Сапарбаева, С. М. Исаева, М. М. Кулшыманова, Ш. М. Кайыргали, М. П. Бижанова, К. Ж. Нургалиев, Л. Кошербаева, Б. А. Кулымбетова, К. К. Рысбекова, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 32–39.

11. Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр РЕНЕССАНС) / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Э. Р. Каримова, Н. Ю. Никишина, Ф. С. Джузенова, А. М. Лиля, Е. Л. Насонов, Э. Ж. Джишамбаев // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 40–48.

12. Состояние костно-суставной системы у пациентов с системной красной волчанкой / Б. Г. Исаева, М. М. Сапарбаева, С. М. Исаева, М. М. Кулшыманова, Ш. М. Кайыргали, М. П. Бижанова, К. Ж. Нургалиев, Б. А. Кулымбетова, К. К. Рысбекова, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 62.

13. Параметры внутренней картины болезни и качества жизни у пациентов с системной красной волчанкой / В. М. Ялтонский, И. Н. Абросимов, Т. Д. Андрушкевич, Е. М. Шашурина, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 57–62.

14. Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке / С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Е. Л. Насонов, А. М. Лиля, Г. М. Койлубаева // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 6–11.

15. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии / С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Т. В. Попкова, А. М. Лиля, В. И. Мазуров, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – № 58 (1). – С. 5–14.

16. Эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с нейропсихическими проявлениями системной красной волчанки (описание клинических случаев) / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Н. Ю. Никишина,

Е. Л. Насонов, А. С. Джумагулова, Н. П. Ткаченко, Э. Р. Каримова, А. А. Молдобаева, А. Ж. Жумакадырова // Научно-практическая ревматология. – 2020. – № 58 (1). – С. 106–111.

17. Влияние терапии на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой (по данным регистра РЕНЕССАНС) / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Г. М. Койлубаева, С. И. Глухова // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 4. – С. 421–425.

18. Воробьева, Л. Д. Значение качества жизни, связанного со здоровьем, у больных системной красной волчанкой и современные инструменты его оценки / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 62–72.

19. Нейропсихические проявления в киргизской когорте больных системной красной волчанкой / Г. М. Койлубаева, Т. М. Решетняк, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, А. С. Джумагулова, Н. П. Ткаченко, Э. Р. Каримова, А. Ж. Жумакадырова, Э. Ж. Джишамбаев, К. А. Джайлобаева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (1). – С. 17–27.

20. Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейропсихическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС) / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Н. Ю. Никишина, Е. Л. Насонов, Н. П. Ткаченко, Э. Р. Каримова, А. Ж. Жумакадырова, А. А. Молдобаева, Э. Ж. Джишамбаев // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (5). – С. 532–538.

21. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Т. В. Попкова, Н. Ю. Никишина, А. А. Меснянкина // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (2). – С. 191–196.

22. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке / С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Е. Г. Зоткин, С. Ю. Шкиреева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (2). – С. 218–221.

23. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой / А. А. Меснянкина, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (3). – С. 302–309.

24. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoL для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у па-

циентов с системной красной волчанкой / Е. А. Асеева, Л. Д. Воробьева, С. К. Соловьев, В. Н. Амирджанова, С. И. Глухова, Г. М. Койлубаева, М. В. Летунович // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 2. – С. 164–172.

25. Выбор оптимального опросника оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, С. И. Глухова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 5. – С. 574–580.

26. Токсический эпидермальный некролиз как вариант тяжелого поражения кожи при системной красной волчанке / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Т. А. Белоусова, Н. Е. Лопатина, Е. Г. Сажина, Г. В. Серикова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 6. – С. 785–790.

27. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой / А. А. Меснянкина, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, А. П. Алексанкин, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (1). – С. 35–43.

28. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой / А. А. Меснянкина, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (3). – С. 302–309.

29. Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы / Б. С. Белов, С. К. Соловьев, Г. М. Тарасова, Е. А. Асеева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (3). – С. 373–379.

30. Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами / А. А. Меснянкина, С. К. Соловьев, Е. Н. Александрова, А. П. Алексанкин, Е. В. Супоницкая, А. В. Елонаков, Е. А. Асеева, Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-252-260 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (3). – С. 252–260.

31. Воробьева, Л. Д. Значение качества жизни, связанного со здоровьем, у больных системной красной волчанкой и современные инструменты его оценки / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева // Современная ревматология. – 2017. – № 11 (4). – С. 62–72.

32. Анти-В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой / М. Э. Цанян, С. К. Соловьев, Е. Л. Насонов, Е. А. Асеева, А. А. Меснянкина // Современная ревматология. – 2017. – № 11 (4). – С. 73–78.

33. Эффективность терапии тоцилизумабом обострения системной красной волчанки. Описание случая и обзор литературы / С. К. Соловьев, А. А. Меснянкина,



Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, Я. А. Сигидин, Е. А. Асеева, А. В. Елонаков, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2017. – № 11 (3). – С. 85–90.

34. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты ®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, А. А. Меснянкина, Т. М. Решетняк, Н. Е. Лопатина, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (1). – С. 31–37.

35. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС) / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Н. Г. Клюквина, Т. В. Попкова, Г. М. Койлубаева, Т. М. Решетняк, Н. М. Кошелева, Т. А. Лисицына, Т. А. Панафидина, Е. В. Герасимова, Н. В. Середавкина, Л. В. Кондратьева, Е. С. Соловьева, М. Э. Цанян, Е. В. Матьянова, М. В. Летунович, Н. Е. Лопатина, Н. Ю. Никишина, Т. П. Федина, Е. Г. Сажина, С. И. Глухова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (4). – С. 404–411.

36. Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Т. М. Решетняк, Е. Л. Насонов, А. С. Джумагулова, В. Т. Эралиева, Э. Р. Каримова, К. А. Джайлобаева // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (4). – С. 432–441.

37. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, евразийская когорта (РЕНЕССАНС) / Е. А. Асеева, А. И. Дубиков, Л. А. Левашева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (5). – С. 520–526.

38. Клюквина, Н. Г. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы / Н. Г. Клюквина, Е. А. Асеева, Н. О. Никонорова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (5). – С. 578–589.

39. Необратимые органные повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC / Е. С. Соловьева, Е. А. Асеева, Т. А. Лисицына, Т. В. Попкова, С. К. Соловьев, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2016. – № 10 (1). – С. 56–62.

40. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, А. А. Меснянкина, М. Э. Цанян, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (3). – С. 329–335.

41. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты ®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев,

А. А. Меснянкина, Т. М. Решетняк, Н. Е. Лопатина, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (1). – С. 31–37.

42. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов / С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Т. В. Попкова, Н. Г. Клюквина, Т. М. Решетняк, Т. А. Лисицына, Н. М. Кошелева, М. Э. Цанян, А. А. Меснянкина, Т. А. Панафидина, Л. В. Кондратьева, Н. В. Середавкина, Е. В. Герасимова // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (1). – С. 9–16.

43. Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой / Н. Г. Клюквина, Е. А. Асеева, Г. В. Ломанова, Е. А. Ведерникова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (4). – С. 410–416.

44. Асеева, Е. А. Перспективы Анти-В-клеточной терапии системной красной волчанки / Е. А. Асеева, М. Э. Цанян, А. В. Торгашина // Фарматека. – 2014. – № 7 (280). – С. 40–44.

45. Асеева, Е. А. Современные методы оценки активности системной красной волчанки / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 2. – С. 186–200.

46. Асеева, Е. А. Качество жизни у больных системной красной волчанкой / Е. А. Асеева, V. N. Amirdzhanova, Т. А. Лисицына, М. V. Zavalskaya // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51(3). – С. 324–331.

47. Асеева, Е. А. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2013. – № 7 (3). – С. 33

48. Соловьев, С. К. Нейролюпус: клинические проявления и возможности интенсифицированной терапии / С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, М. Э. Цанян // РМЖ. – 2012. – Т. 20, № 7. – С. 373–375.

### **Монография**

49. Исаева, Б. Г. Системная красная волчанка. Диагностические критерии, оценка активности и рекомендации по лечению / Б. Г. Исаева. Е. А. Асеева. – Алматы, 2020. – 98 с. – ISBN 978-601-246-687-4.

### **Другие публикации**

50. Covid-19 пандемиясы кезінде жүйелі қызыл жегімен науқастарды емдеу және мониторинг жүргізу бойынша тәжірибелік нұсқаулар / Б. Г. Исаева, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, М. М. Сапарбаева // Медицина (Алматы). – 2020. – №3-4 (213–214).

51. Показатели заболеваемости системной красной волчанкой в Казахстане и вопросы регистра пациентов / Б. Г. Исаева, М. М. Сапарбаева, В. Б. Хабижанова, Г. Х. Габдулина, С. М. Исаева, Ш. М. Кайыргали, К. Ж. Нургалиев, М. М. Кулшыманова, М. М. Бижанова, Г. Далибаева, А. Бейсен, Г. С. Есиркепова, Б. А. Кулымбетова, А. А. Аташева, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева // Медицина (Алматы). – 2018. – № 11 (197). – С. 5–10.

52. Соловьев, С. К. Перспективы анти-BLYS-терапии системной красной волчанки / С. К. Соловьев, А. А. Меснянкина, Е. А. Асеева // Медицинский совет. – 2019. – № 9. – С. 92–95.

53. Заболеваемость в когорте больных системной красной волчанкой / М. М. Сапарбаева, Б. Г. Исаева, Ш. М. Кайыргали, М. М. Кулшыманова, М. П. Бижанова, К. Ж. Нургалиев, С. М. Исаева, Б. А. Кулумбетова, К. К. Рысбекова, Г. К. Далибаева, А. Бейсен, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева // Вопросы регистра и клинические варианты. Медицина (Алматы). – 2019. – № 3 (201). – С. 71–76.

54. Валидация специфического опросника LUPUSQOL для оценки качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ / Е. А. Асеева, Г. М. Койлубаева, Л. Д. Воробьева, С. К. Соловьев, Э. Р. Каримова, А. Ж. Жумакадырова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2018. – Т. 18, № 9. – С. 84–93.

55. Поражение сердечно-сосудистой системы у кыргызских пациентов с системной красной волчанкой / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Т. М. Решетняк, Е. Л. Насонов, А. С. Джумагулова, Э. Р. Каримова, М. К. Джетыбаева, А. Ж. Жумакадырова // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 82–83.

56. Применение белимумаба при системной красной волчанке в реальной клинической практике / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, А. А. Меснянкина, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – № 5. – С. 33–36.

57. Lupus organ damage: what is damaged in patients of the russian federation, kirgizstan and kazakhstan? / E. Aseeva, G. Koilubaeva, B. Issayeva, A. Mesnyankyna, N. Nikishina, S. Solovyev, A. Lila. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2022-eular // Ann. Rheum. Dis. – 2022. – Vol. 81, suppl. 1. – P. 1367.

58. Factors affecting quality of life in patients with systemic lupus erythematosus in 1102 lupus patients from the russian federation (rf), kirgizstan and kazakhstan / E. Aseeva, S. Solovyev, G. Koilubaeva, B. Issayeva, S. Glukhova, A. Lila. – DOI

10.1136/annRheum.dis-2022-eular // Ann. Rheum. Dis. – 2022. – Vol. 81, suppl. 1. – P. 1368.

59. Health-related quality of life assessed by lupusqol and sf-36 in 400 russian patients with systemic lupus erythematosus / E. Aseeva, S. Solovyev, S. Glukhova, A. Lila. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2022-eular.1569// Ann. Rheum. Dis. – 2022 – Vol. 81, suppl. 1. – P. 1368.

60. Relationship between disease activity, organ damage and health-related quality of life as assessed by lupusqol and SF-36 in 400 russian patients with systemic lupus erythematosus / E. Aseeva, S. Solovyev, S. Glukhova, A. Lila. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2022-eular.1515// Ann. Rheum. Dis. – 2022. – Vol. 81, suppl. 1. – P. 1367.

61. Glucocorticoid-associated morbidity in sle using the glucocorticoid toxicity index / E. Ermolaeva, E. Aseeva, N. Nikishina, T. Popkova, A. Lila. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2022-eular.3803 // Ann. Rheum. Dis. – 2022. – Vol. 81, suppl. 1. – P. 1393.

62. Therapy without glucocorticoids in patients with systemic lupus erythematosus / A. Mesnyankina, E. Aseeva, N. Nikishina, A. Lila, T. Popkova. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2022-eular.1117 // Ann. Rheum. Dis. – 2022. – Vol. 81, suppl. 1. – P. 1341.

63. Health-related quality of life assessed by lupusqol in 1102 lupus patients from Russian Federation (RF), Kirghizstan and Kazakhstan (RENAISSANCE cohort) / E. Aseeva, S. Solovyev, G. Koilubaeva, B. Issayeva, M. Saparbayeva, N. Nikishina, A. Mesnyankina, A. Lila. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2021-eular.2277 // Ann. Rheum. Dis. – 2021 – Vol. 80, suppl. 1. – P. 1184.

64. Clinical features and treatment of 1102 patients with systemic lupus erythematosus in the Russian Federation (RF), Kirgizstan and Kazakhstan in real clinical practice (RENAISSANCE cohort) / E. Aseeva, S. Solovyev, G. Koilubaeva, B. Issayeva, M. Saparbayeva, N. Nikishina, A. Mesnyankina, A. Lila. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2021-eular.2312 // Ann. Rheum. Dis. – 2021. – Vol. 80, suppl. 1. – P. 1185.

65. Combination therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus / A. Mesnyankina, E. Aseeva, N. Nikishina, A. Torgashina. – DOI 116810.1136/annrheumdis-2021-eular. 1499 // Ann. Rheum. Dis. – 2021. – Vol. 80, suppl. 1-P. 1168

66. Lupus fatigue problems in the russian cohort of patients with systemic lupus erythematosus (renaissance) / E. Aseeva, S. Solovyev, G. Koilubaeva, N. Nikishina, E.

Nasonov, A. Lila. - 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3167 // *Annals of the Rheum. Diseases.* – Jun 2020. – № 79, suppl. 1. – P. 1498.

67. Glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus: analysis of 750 sle patients from the russian and kyrgyz cohorts / S. Solovyev, E. Aseeva, G. Koilubaeva, E. Nasonov, A. Lila, N. Nikishina. DOI 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3130 // *Annals of the Rheum. Diseases.* – Jun 2020. – № 79 (suppl. 1). – P. 1494–1495.

68. Rituximab and belimumab combination therapy in sle patients / A. Mesnyankina, S. Solovyev, E. Aseeva, N. Nikishina. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2020-eular.4217 // *Annals of the Rheum. Diseases.* – Jun 2020. – № 79 (suppl. 1). – P. 1491.

69. Health-related quality of life assessed by LupusQoL questionnaire and SF-36 in Russian patients with systemic lupus erythematosus / E. Aseeva, L. Vorobyova, S. Soloviev, S. Glukhova. – DOI 10.1136/lupus-2020-eurolupus.155 // *Lupus Science & Medicine.* – Mar 2020. – № 7 (suppl. 1).

70. Analysis of clinical manifestations, course options, outcome of SLE according to the prospective study among residents of kyrgyzstan / G. Koilubaeva, E. Aseeva, S. Soloviev, E. Nasonov, T. Reshetnyak, A. Djumagulova, V. Eralieva, E. Karimova. - DOI 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1619 // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – Jun 2016. – № 75, suppl. 2. – P. 1061.

71. The quality of life of the kyrgyz cohort of patients with SLE according to The Prospective Study / G. Koilubaeva, E. Aseeva, S. Soloviev, E. Nasonov, T. Reshetnyak, A. Djumagulova, V. Eralieva, E. Karimova. - DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1620 // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – Jun 2016. – № 75 (suppl. 2). – P. 1061.

72. Dynamics of B lymphocyte subsets counts in SLE patients treated with rituximab / A. A. Mesnyankina, E. N. Aleksandrova, S. K. Soloviev, A. P. Aleksankin, S. I. Gluhova, A. A. Novikov, E. A. Aseeva, E. V. Suponitskaya, E. L. Nasonov. - DOI 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2324// *Annals of the Rheumatic Diseases.* – Jun 2015. – № 74 (suppl. 2). – P. 1073.

73. Analysis of clinical manifestations, course options, outcome of SLE according to the prospective study among residents of Kyrgyzstan / G. Koilubaeva, E. Aseeva, S. Soloviev, E. Nasonov, T. Reshetnyak, A. Djumagulova, V. Eralieva, E. Karimova. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1619 // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – Jun 2016. – № 75 (suppl. 2). – P. 1061.

74. Retrospective analysis of clinical features, disease course and outcome of patients with systemic lupus erythematosus in Kyrgyzstan / G. Koilubaeva, E. Aseeva, S.

Soloviev, E. Nasonov, T. Reshetnyak, A. Djumagulova, V. Eralieva, E. Karimova. - 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1619 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2016. – № 75 (suppl. 2). – P. 306.

75. Dynamics of B Lymphocyte Subsets in SLE Patients Treated with Rituximab / A. A. Mesnyankina, E. N. Aleksandrova, S. K. Soloviev, A. P. Aleksankin, S. I. Glukhova, A. A. Novikov, E. V. Suponitskaya, E. A. Aseeva, E. L. Nasonov. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2016-eular.3439 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2016. – № 75 (suppl. 2). – P. 289.

76. B-cell subpopulation dynamics in sle patients following rituximab therapy / A. A. Mesnyankina, E. N. Aleksandrova, S. K. Soloviev, E. V. Suponitskaya, A. P. Aleksankin, A. A. Novikov, E. A. Aseeva, E. L. Nasonov. - DOI 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1704 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2017. – № 76 (suppl. 2). – P. 861.

77. Changes in health related quality of life in renaissance cohort of russian patients with systemic lupus erythematosus / E. Aseeva, L. Vorobyova, S. Soloviev, G. Koilubaeva, S. Glukhova. – DOI 10.1136/annRheum.dis-2018-eular.1663 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2018. – № 77, suppl. 2. – P. 1437.

78. Features of neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in the kyrgyz cohort of patients / G. Koilubaeva, E. Aseeva, S. Soloviev, T. Reshetnyak. - DOI 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5097 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2018. – № 77 (suppl. 2). – P. 1441.

79. Validation of a disease-specific health – related quality of life measure for russian adult patients with systemic lupus erythematosus: lupusqol-russian / E. Aseeva, L. Vorobyova, S. Soloviev, G. Koilubaeva, S. Glukhova. – DOI 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1435 // *Annals of the Rheumatic Diseases* – Jun 2018. – № 77 (suppl. 2). – P. 713–714.

80. A rituximab and belimumab combination therapy in sle patients / A. A. Mesnyankina, S. K. Soloviev, E. N. Aleksandrova, A. P. Aleksankin, A. A. Novikov, E. A. Aseeva, E. L. Nasonov. – DOI 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2475 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2018. – № 77 (suppl. 2). – P. 693;

81. Initial manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus: results of single centre retrospective study / M. Kaleda, E. A. Aseeva, I. P. Nikishina, S. K. Soloviev. – DOI 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3683 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2018. – № 77 (suppl. 2). – P. 1078.

82. Special aspects of glucocorticoid therapy in patients who treated with anti-b-cell and anti-blys therapy / A. Mesnyankina, S. Solovyev, E. Aseeva, E. Nasonov. -

DOI 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4294 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2019. – № 78 (suppl. 2). – P. 1702.

83. Vorobyova, L. The effect of depressive and anxiety on quality of life in patient with systemic lupus erythematosus in RENAISSANCE cohort / L. Vorobyova, E. Aseeva, S. Solovyev. – DOI 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4523 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2019. – № 78 (suppl. 2). – P. 1745–1746.

84. Clinical features in cohort of patients with systemic lupus erythematosus in Kazakhstan / B. Issayeva, M. Saparbayeva, S. Kayyrgali, M. Kulshymanova, K. Nurgaliyev, S. Issayeva, G. Dalibayeva, M. Bizhanova, B. Kulymbetova, K. Rysbekova, A. Atasheva, E. Aseeva, S. Solovyev. – DOI 10.1136/annrheumdis-2019-eular.5475 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Jun 2019. – № 78 (suppl. 2). – P. 2162.

85. Vorobyova, L. The effect of cutaneous and musculoskeletal symptoms on quality of life in patient with systemic lupus erythematosus in RENAISSANCE cohort / L. Vorobyova, E. Aseeva, S. Soloviev. – DOI 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4520 // *11 Ann. Rheum. Dis.* – Madrid, 2019. – N 78 (suppl. 2). – P. 1746.

86. Валидация специфического опросника LupusQoL для оценки качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с системной красной волчанкой / Е. А. Асеева, Г. М. Койлубаева, Л. Д. Воробьева, С. К. Соловьев, Э. Р. Каримова, А. Ж. Жумакадырова // *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. – 2018. – Т. 18, № 9. – С. 84–93.

87. Оценка психометрических свойств опросника LupusQoL у больных системной красной волчанкой / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, В. Н. Амирджанова // *Научно-практическая ревматология*. – 2017. – Т. 55, № 4. (приложение 2. Тезисы VII съезда ревматологов). – С. 59.

88. Воробьева, Л. Д. Влияние стандартной терапии на качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с системной красной волчанкой / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – Т. 56, № 3 (приложение 2. Тезисы IV евразийского конгресса ревматологов). – С. 26.

89. Воробьева, Л. Д. Оценка эффективности терапии пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) через 12 месяцев наблюдения по данным регистра РЕНЕССАНС / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев // *Научно-практическая ревматология*. 2018. – № 56 (приложение 3. III Всероссийский конгресс «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»). – С. 10–11.

90. Воробьева, Л. Д. Оценка влияния активности заболевания, обратимых органных повреждений и клинических проявлений на качество жизни, свя-

занное со здоровьем у пациентов с системной красной волчанкой / Л. Д. Воробьева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев // Всероссийский ревматологический форум молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям»: Тезисы всероссийского ревматологического форума молодых ученых, 2019. – С. 30–31.

91. Комбинированная терапия ритуксимабом и белимумабом у пациентов с системной красной волчанкой / А. А. Меснянкина, А. М. Лиля, С. К. Соловьев, Н. Ю. Никишина, Е. А. Асеева // Велес. – 2020. – № 6-1 (84). – С. 40–50.

92. Поражение сердечно-сосудистой системы у кыргызских пациентов с системной красной волчанкой проспективного наблюдения / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Т. М. Решетняк, Е. Л. Насонов, А. С. Джумагулова, З. Р. Каримова, М. К. Джетыбаева, А. Ж. Жумакадырова // Сборник тезисов V юбилейного евразийского конгресса кардиологов. Евразийская ассоциация кардиологов, 2017. – С. 82–83.

93. Койлубаева, Г. М. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем у кыргызских пациентов с СКВ / Г. М. Койлубаева, Е. А. Асеева, С. К. Соловьев // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2, прил. 1. – С. 58.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗА – азатиоприн

аКЛ – антикардиолипидные антитела

Анти-β2-ГП 1 – антитела к β2 гликопротеину 1

Антитела к дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК

АНФ – антинуклеарный фактор

АФС – антифосфолипидный синдром

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВН – волчаночный нефрит

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ЗОЛ – зависимость от других людей, шкала LupusQoL

ИО – интимные отношения, шкала LupusQoL

ИП SLICC – индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)

КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем



ЛПРВ – Ложноположительная реакция Вассермана

Me – медиана

Метотрексат – метотрексат

ММФ – микофенолата мофетил

НПО – необратимые повреждения органов

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОТ – образ тела, шкала LupusQoL

ОШ – отношение шансов

РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра

РФ – Российская Федерация

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФЗ – физическое здоровье, шкала LupusQoL

ЦНС – центральная нервная система

ЦФ – циклофосфамид

ЭЗ – эмоциональное здоровье, шкала LupusQoL

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

FACIT (Facit fatigue) – общий опросник для оценки усталости/ утомляемости у пациентов

LupusQoL (Lupus Quality of Life) – специфический опросник для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой

SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) – общий опросник качества жизни, связанного со здоровьем

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) – индекс активности системной красной волчанки

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии