

Особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой в Республике Казахстан

Б.Г. Исаева¹, Е.А. Асеева², М.М. Сапарбаева¹, С.М. Исаева¹, М.М. Кулшыманова¹, Ш.М. Кайыргали³, А.С. Аманжолова¹, М.П. Бижанова¹, М.Б. Калыкова³, С.К. Соловьев², Н.С. Ахтаева¹

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

005012, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 94

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

³ГКП на ПХВ «Городской ревматологический центр» Управления здравоохранения города Алматы

055556, Казахстан, Алматы, ул. Айтеке би, 116

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University

005012, Kazakhstan, Almaty, Tole Bi str., 94

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³City Rheumatological Center

055556, Kazakhstan, Almaty, Aйтеке Bi str., 116

Контакты: Исаева

Бакытшолпан

Габдулхакимовна,

sholpan_issa@mail.ru

Асеева Елена

Александровна,

eaasseeva@mail.ru

Contacts:

Bakytsholpan Issayeva,

sholpan_issa@mail.ru

Elena Aseeva,

eaasseeva@mail.ru

Поступила 26.07.2022

Принята 01.11.2022

Цель исследования — оценить особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в Республике Казахстан.

Материал и методы. В исследование включено 102 пациента с достоверной СКВ по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics; 2012). Активность болезни оценивалась по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity 2000); необратимые повреждения органов — по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Американская коллегия ревматологов, American College of Rheumatology; 2000). Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения IBM SPSS 13 (IBM Corp., США). Переменные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, с ненормальным — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты и обсуждение. Среди включенных в исследование пациентов преобладали женщины (98%), преимущественно азиатки (83,33%), молодые (средний возраст — $33,85 \pm 10,58$ года) с медианой длительности заболевания 5 [2; 9] лет, с высокой (30,8%) и очень высокой (39,2%) активностью (среднее значение SLEDAI-2K — $17,64 \pm 8,80$ балла). Дебют болезни в подростковом возрасте имели 18,6% пациентов. Отмечались следующие клинические проявления болезни: поражение кожи (острое активное или хроническое) — в 98% случаев, поражение суставов — в 79,4%, нерубцовая алопеция — в 75,5%, нейропсихические нарушения — в 49%, поражение слизистых оболочек — в 46,1%, гематологические проявления — в 54,9%, иммунологические нарушения — в 100%. ИП был низким у 20,6%, средним — у 59,8%, высоким — у 9,8% пациентов; повреждения отсутствовали в 9,8% случаев. У 93,1% пациентов выявлены факторы риска неблагоприятного исхода (ФРНИ). Оценка КЖСЗ у больных СКВ показала значительное снижение по всем шкалам. Коррекция программы лечения с учетом ФРНИ заключалась в усилении терапии с назначением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Заключение. СКВ — социально значимое заболевание в Казахстане с высоким приростом заболеваемости — 101% за 10 лет (2009–2018 гг.). Среди больных СКВ преобладают лица молодого возраста и женского пола. Длительность заболевания до верификации диагноза СКВ достигает 5 лет. Поражение органов уже в дебюте заболевания и наличие ФРНИ болезни выявлено у 93,1% пациентов, что свидетельствует о тяжести течения СКВ и требует ранней диагностики, адекватного патогенетического лечения и назначения ГИБП.

Ключевые слова: системная красная волчанка, индекс активности, индекс повреждения, факторы риска неблагоприятных исходов, патогенетическая терапия

Для цитирования: Исаева БГ, Асеева ЕА, Сапарбаева ММ, Исаева СМ, Кулшыманова ММ, Кайыргали ШМ, Аманжолова АС, Бижанова МП, Калыкова МБ, Соловьев СК, Ахтаева НС. Особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой в Республике Казахстан. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):602–611.

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, COURSE, OUTCOMES AND HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Bakytsholpan G. Issayeva¹, Elena A. Aseeva², Maira M. Saparbayeva¹, Samal M. Issayeva¹, Moldir M. Kulshymanova¹, Sharbanu M. Kaiyrgali³, Ainash S. Amanzholova¹, Maira P. Bizhanova¹, Maisa B. Kalykova³, Sergey K. Soloviyev², Nazgul S. Akhtaeva¹

Objective — to evaluate the features of clinical manifestations, course, outcomes and quality of life related to health in patients with systemic lupus erythematosus in the Republic of Kazakhstan.

Patients and methods. The study included 102 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with a reliable diagnosis according to SLICC (2012). Disease activity was assessed by the SLEDAI 2K index, organ damage (IOD) by SLICC/ACR (2000). Statistical processing was carried out using SPSS 13 software (IBM Corp., USA). Variables with a parametric distribution are presented as $M \pm SD$, nonparametric — as a median (Me) [25th; 75th percentile].

Results and discussion. The cohort was dominated by female patients (98%), Asians (83.33%), young patients (33.85 ± 10.58 years) with a disease duration of 5 [2; 9] years with high (30.8%) and very high (39.2%) degree of activity (SLEDAI-2K — 17.64 ± 8.80 points). The debut of the disease was in 18.6% of patients in adolescence, it was characterized by an unfavorable course. Clinical manifestations of the disease: skin lesions (acute active and chronic forms) (98%), joints (79.4%), non-scarring alopecia (75.5%), neuropsychiatric disorders (49%), mucous membranes (46.1%),

hematological (54.9%) and immunological disorders (100%). IOD: low – in 20.6%, medium – in 59.8%, high – in 9.8% of patients, 0 – in 9.8%, Risk factors for poor outcome were in 93.1% of patients. Assessment of health-related quality of life (HRQOL) in SLE patients showed a significant decrease on all scales. Correction of the treatment program, taking into account the factors of adverse outcome (FRNI), consisted in strengthening therapy with the inclusion of genetically engineered biological drugs (GEBP).

Conclusion. SLE is a socially significant disease in Kazakhstan with a high incidence rate (101%) over 10 years (2009–2018). The cohort of SLE patients is dominated by young people, females. The duration of the disease is up to 5 years with a delayed verification of the diagnosis of SLE. Organ damage is already in the onset of the disease and the presence of FRNI of the disease in 93.1% of patients, which indicates the severity of the course, which requires early diagnosis and active involvement of pathogenetic treatment, including GEBD.

Key words: systemic lupus erythematosus, activity index, damage index, risk factors for adverse outcomes, pathogenetic therapy

For citation: Issayeva BG, Aseeva EA, Saparbayeva MM, Issayeva SM, Kulshymanova MM, Kaiyrgali SM, Amanzholova AS, Bizhanova MP, Kalykova MB, Solov'yev SK, Akhtaeva NS. Features of clinical manifestations, course, outcomes and health related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus in the Republic of Kazakhstan. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):602–611 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-602-611

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1–2]. Анализ показателей заболеваемости СКВ в Казахстане за 10 лет (2009–2018 гг.) выявил увеличение числа больных более чем в два раза (на 101%). Распространенность СКВ составила 24,7 на 100 тыс. населения (2018 г.), что ниже показателей других стран с преобладающим азиатским населением или в сравнении с азиатскими группами [3–8]. Болезнь поражает преимущественно молодых женщин, отличается множеством различных клинических проявлений, создающих трудности для ранней диагностики и лечения [2, 3, 9]. Неблагоприятный исход у пациентов с СКВ зависит от тяжести волчаночного нефрита (ВН), поражения центральной нервной системы (ЦНС), присоединения необратимых повреждений внутренних органов (НПО), развития инфекции и сердечнососудистых осложнений [10–16]. Течение СКВ у азиатов характеризуется ранним поражением почек и высокой летальностью при развитии почечной недостаточности [8, 14]. Длительность СКВ до установления диагноза >1 года, развитие ВН, высокая активность заболевания с поражением жизненно важных органов и систем считаются предикторами ранней смертности при СКВ [14]. На выживаемость пациентов с СКВ могут влиять пол, возраст, социальный статус и этническая принадлежность [10–23]. В настоящее время проведена оценка безопасности и эффективности определенных программ терапии, разработана стратегия «Лечение до достижения цели» (T2T, «treat-to-target»), тактика ведения больных СКВ с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на фоне стандартной терапии [24–30]. Изучение особенностей течения болезни и мониторинг пациентов проводились в рамках совместного регистра РЕНЕС-САНС в Евразийской (русская, киргизская, казахская) когорте пациентов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Российская Федерация), на кафедре ревматологии Казахского НМУ им. С.Д. Асфендиярова (Республика Казахстан) и в Национальном центре кардиологии и терапии им. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики [3, 13, 31, 32].

Цель исследования – оценить особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой в Республике Казахстан

Материал и методы

В Республике Казахстан в исследование за период с 2018 по 2020 г. было включено 102 пациента в возрасте 18 лет и старше с СКВ, соответствующие критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) [33], госпитализированные в Центр внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова и Городской ревматологический центр г. Алматы и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациентам проводилось обследование при первичном визите и через 12 месяцев после коррекции терапии. Вариант дебюта СКВ верифицировался по классификации В.А. Насоновой (1972), активность болезни – по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), НПО – по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Американская коллегия ревматологов, American College of Rheumatology; 2000), вторичный антифосфолипидный синдром (АФС) – согласно Сиднейским критериям (2006) [34–37]. При изучении частоты факторов риска неблагоприятного исхода (ФРНИ) учитывался дебют в подростковом возрасте, мужской пол, течение заболевания по В.А. Насоновой, активность по индексу SLEDAI-2K, развитие ВН в дебюте на сроке от 3 до 6 мес., прогрессирующая почечная недостаточность, поражение ЦНС, тромбоцитопения, коморбидные заболевания, наличие двух и более НПО и беременности [2]. Изучение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), пациентов проводилось с помощью опросников SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) и LupusQol (Lupus Quality of Life) [38–40], заполняемых пациентами самостоятельно. Русскоязычная версия опросника LupusQol была валидирована в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и рекомендовала себя как надежный и чувствительный инструмент оценки КЖСЗ больных с СКВ [41]. Поскольку в исследовании использовались русскоязычные версии опросников, обязательным условием для включения пациентов в изучение КЖСЗ было хорошее знание русского языка.

Обследование больных СКВ включало определение антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточном субстрате Нер-2 методом непрямой реакции иммунофлуоресценции, IgG-антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) с применением *Crithidia luciliae*, антител к Sm-антигену, кардиолипину (аКЛ), β2-гликопротеину-1 (αβ2-ГП-1), протромбину (аПТ), С3- и С4-компонентов комплемента, проведение Кумбс-теста, обзорной рентгенографии органов грудной клетки и кистей, электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвукового исследования внутренних органов, денситометрии и биопсии почек (по показаниям).

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения SPSS 13 (IBM Corp., США). Переменные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, с ненормальным – в виде медианы (Me) и [25-го; 75-го перцентилей]. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса; для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением – t-критерий Стьюдента для 2 зависимых или 2 независимых выборок; для изучения связи между показателями – корреляционный анализ. Анализ выборок при повторных измерениях проводили с помощью критерия Мак-Немара (χ^2). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (протокол заседания № 9 (60) от 22.09.2018).

Результаты

В регистре пациентов с СКВ преобладали лица женского пола (100 из 102), азиатской расы (83,3%). Среди них были казашки ($n=78$), корейцы ($n=7$). Европеоидную расу имели 17 (16,7%) больных. Среди них были русские ($n=6$) и представители других национальностей (немцы, украинка, татарка, башкирка, турчанка).

У 58 (56,9%) больных было высшее, у остальных – средне-специальное и среднее образование ($n=44$ – 43,1%). 33 (32,4%) пациента имели инвалидность по болезни. Неустроенность личной жизни (отсутствие семьи, развод, потерю супруга) отмечали 40 (39,2%) пациентов; детей имели 68 (66,7%) пациентов. Преобладающее большинство ($n=70$ – 68,6%) пациентов проживали в г. Алматы, а остальные – в других регионах страны. Дебют болезни в основном отмечался с марта по ноябрь или в зимние месяцы после отдыха в жарких странах.

Пациенты были в основном молодого (до 49 лет) репродуктивного возраста (98%), причем у 19 (18,6%) пациентов дебют болезни был выявлен в подростковом возрасте. Средний возраст больных при включении в исследование составил $33,87 \pm 10,65$ года, в дебюте заболевания – $27,9 \pm 10,00$ лет.

Отмечалось преобладание острого (49,0%) и подострого (33,3%) вариантов течения СКВ по В.А. Насоновой (табл. 1). У большинства (70%) пациентов выявлялась высокая (30,8%) и очень высокая (39,2%) активность болезни (среднее значение SLEDAI-2K – $17,64 \pm 8,80$ балла). Клинико-иммунологическая ремиссия при первом визите была отмечена лишь у 3 (2,9%) пациентов (табл. 1).

Медиана длительности заболевания составила 5 [2; 9] лет; сроки от дебюта до верификации диагноза СКВ колебались от 1 месяца до 25 лет. Диагноз СКВ при первичном обращении был выставлен только 37 пациентам, в 63% случаев выставлялись другие диагнозы. При дебюте с суставного синдрома подозревались различные воспалительные заболевания суставов, при развитии СКВ с преимущественным поражением кожи, тромбоцитопенией – дерматологические и гематологические заболевания. Лихорадочный синдром у части пациентов расценивался как проявление инфекционного или неврологического заболевания (мононуклеоз, иерсиниоз, паротит, менингоэнцефалит).

Из клинических проявлений заболевания (табл. 1) чаще встречались поражение кожи ($n=100$), неэрозивный

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с системной красной волчанкой на первом визите

Параметры	Значение
Возраст пациента на момент 1-го визита (годы), $M \pm SD$	$33,85 \pm 10,58$
Возраст пациента на момент дебюта заболевания (годы), $M \pm SD$	$27,90 \pm 10,00$
Длительность заболевания на момент включения в регистр (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 9]
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [3; 12]
Диагноз СКВ установлен во время текущей госпитализации, n (%)	6 (5,9)
Варианты течения СКВ, n (%)	
– острое	50 (49,0)
– подострое	34 (33,3)
– хроническое	18 (18,6)
SLEDAI-2K, $M \pm SD$	$17,64 \pm 8,80$
Активность СКВ по SLEDAI-2K, n (%)	
– ремиссия (0 баллов)	3 (2,9)
– низкая (1–5 балла)	5 (4,9)
– умеренная (6–10 баллов)	17 (14,2)
– высокая (11–19 баллов)	37 (30,8)
– очень высокая (≥ 20 баллов)	40 (39,2)
Клинические и иммунологические проявления СКВ, n (%)	
– острое поражение кожи	76 (76)
– хроническая кожная волчанка	24 (24)
– язвы слизистых оболочек	47 (46)
– алопеция	77 (75)
– артрит	81 (80)
– серозит	19 (18)
– поражение почек	33 (32)
– нейропсихические нарушения	50 (49)
– гематологические проявления	53 (54)
– АНФ	94 (92,2)
– антитела к дсДНК	93 (91,2)
– аКЛ	21 (20,6)
– низкий уровень комплемента	42 (41,2)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – двуспиральная ДНК; аКЛ – антитела к кардиолипину

артрит ($n=81$), алопеция ($n=77$), нейропсихические нарушения ($n=50$), поражение слизистой оболочки ротовой полости ($n=47$), реже – патология почек ($n=33$), серозит ($n=19$), миозит ($n=17$), васкулит ($n=4$). Артрит характеризовался вовлечением суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов. Конституциональные нарушения в виде лихорадочного синдрома и снижения массы тела отмечались у 15 (14,7%) пациентов. Поражение нервной системы выявлялось у половины ($n=50$ – 49%) пациентов. У единичных больных наблюдались психоз со зрительными, слуховыми галлюцинациями, эпилептические приступы, острое нарушение мозгового кровообращения, расстройство со стороны VIII пары черепномозговых нервов с вестибулопатией, тугоухостью; в 11 случаях отмечались органические мозговые синдромы, в 34 случаях – приступы

выраженной головной боли по типу мигрени. ВН развился у 33 (32,4%), плеврит — у 13 (12,7%), перикардит — у 6 (5,9%) больных. Поражение глаз (изменения на сетчатке, геморрагии) отмечалось у 14 (13,7%) пациентов.

Иммунологические нарушения были выявлены у всех больных: АНФ (Her2) в титрах $>1:160$ — у 94 (92,2%), антитела к dsДНК ($>20,0$ ЕД/мл) — у 93 (91,2%), сниженный уровень С3, С4 — у 42 (41,2%), аКЛ — у 21 (20,6%), другие показатели (антитела к Sm, Ro/La, $\alpha\beta$ -ГП-1, аПТ, положительная проба Кумбса) — у 30 (29,4%) пациентов. Гематологические нарушения наблюдались в 54,9%, в том числе лейкопения — в 29,4% ($n=30$), тромбоцитопения — в 15,7% ($n=16$) случаев.

При включении больных в регистр НПО выявлены у 90% из них. Преимущественно наблюдался средний ИП SLICC (от 2 до 4 баллов; $n=61$ — 59,8%), реже встречались низкий (1 балл; $n=21$ — 20,6%) и высокий (более 4 баллов; $n=10$ — 9,8%).

Повреждения костно-мышечной системы у пациентов с СКВ в Республике Казахстан проявлялись артропатией Жаку в 15%, мышечной атрофией и слабостью — в 20%, остеопорозом — в 11%, аваскулярным некрозом — в 4% случаев.

Неврологическая патология отмечалась у 27 (26,5%) пациентов после перенесенных инсультов, менингоэнцефалита и проявлялась когнитивными нарушениями у 22 (22%), развитием судорожного синдрома — у 5 (5%), полинейропатией, вестибулопатией, тугоухостью — у 3 (4%) из них. Поражение глаз у 7 (7%) пациентов было представлено катарактой, у 9 (9%) — изменениями на сетчатке. У 18 (17,6%) пациентов изменения почек имели характер необратимого повреждения со снижением клубочковой фильтрации (<50 мл/мин) у 6 (6%), протеинурией ($>3,5$ г/24 ч) — у 17 (16,7%), терминальной почечной недостаточностью — у 3 (3%) из них. Поражение сердечно-сосудистой системы отмечалось у 14 (14%) пациентов; двое из них в дебюте болезни перенесли инфаркт миокарда. Необратимые изменения легких проявлялись легочной гипертензией ($n=1$) и легочным фиброзом ($n=3$) после перенесенного ранее пневмонита. У 30 (29,4%) пациентов отмечались клинические проявления АФС (венозный и/или артериальный тромбоз и/или синдром потери плода в анамнезе), аКЛ выявлялись у 20 из них.

Поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось у 6 пациентов.

У 95 (93,1%) пациентов были выявлены ФРНИ, в том числе в 18,6% случаев ($n=19$) — дебют болезни в подростковом возрасте, в 49% — острое течение заболевания по классификации В.А. Насоновой, в 75% — высокая активность заболевания по индексу SKEDAI-2K, в 44% — развитие ВН в первые 3–6 месяцев заболевания, в 49% — поражение ЦНС, в 16% — тромбоцитопения, в 6% — прогрессирующая почечная недостаточность, в 37% — коморбидные заболевания, в 56% — ИП SLICC >2 . У большинства из этих больных ($n=58$ — 56,9%) одновременно наблюдалось два и более ФРНИ, что свидетельствовало о тяжелом течении болезни.

Оценка КЖСЗ у больных СКВ по обоим опросникам показала значительное снижение по всем шкалам. Наиболее выраженное снижение наблюдалось по шкале «Эмоциональное здоровье» опросника LupusQol — до 23 [19,00; 26,50] баллов, а по шкалам «Ролевое эмоциональное функционирование» и «Ролевое физическое функционирование» SF-36 — до 33,30 [0,00; 100,00] и 25,00 [0,00; 100,00] баллов соответственно. Умеренная корреляция выявлена по сопоставимым шкалам обоих опросников, таким как «Физическое здоровье» LupusQol и «Физическое функционирование» SF-36 ($r=0,596$), «Эмоциональное здоровье» LupusQol и «Психологическое здоровье» SF-36 ($r=0,643$), «Усталость» LupusQol и «Жизнеспособность» SF-36 ($r=0,607$), шкалам «Боль» обоих опросников ($r=0,647$) (табл. 2).

Для несопоставимых шкал опросника LupusQol был проведен корреляционный анализ с такими суммарными показателями опросника SF-36, как физический компонент здоровья (ФКЗ) и ментальный компонент здоровья (МКЗ). Корреляционная связь МКЗ опросника SF-36 была выявлена со шкалами «Планирование» ($r=0,707$; $p<0,001$), «Зависимость от других людей» ($r=0,495$; $p<0,001$) и «Образ тела» ($r=0,421$; $p<0,001$); ФКЗ коррелировал только со шкалой «Планирование» ($r=0,643$; $p<0,001$). У пациентов с СКВ выявлялась значимая усталость по LupusQol (59,40 [42,19; 81,25] балла) и существенное снижение КЖСЗ по шкале «Жизнеспособность» SF-36 (50,00 [35,00; 61,25] баллов).

Таблица 2. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, по шкалам LupusQol и SF-36 у пациентов с системной красной волчанкой, Me [25-й; 75-й перцентили]

Шкалы LupusQol	Значения	Шкалы SF-36	Значения	r
Сопоставимые шкалы				
Физическое здоровье	65,60 [46,90; 84,37]	Физическое функционирование	55,00 [35,00; 76,25]	0,596*
Эмоциональное здоровье	23 [19,00; 26,50]	Психологическое здоровье	60,00 [44,00; 76,00]	0,643*
Боль	66,70 [50,00; 83,30]	Боль	52,00 [32,00; 75,50]	0,647*
Усталость	59,40 [42,19; 81,25]	Жизнеспособность	50,00 [35,00; 61,25]	0,607*
Несопоставимые шкалы				
Планирование	70,85 [41,70; 91,66]	Социальное функционирование	62,50 [50,00; 87,50]	
Интимные отношения	62,50 [8,30; 87,50]	Общее здоровье	52,00 [40,00; 62,75]	
Зависимость от других людей	58,32 [33,30; 75,00]	Ролевое эмоциональное функционирование	33,30 [0,00; 100,00]	
Образ тела	60,00 [40,00; 80,00]	Ролевое физическое функционирование	25,00 [0,00; 100,00]	
		Ментальный компонент здоровья	50,52 [36,75; 73,75]	
		Физический компонент здоровья	47,88 [29,63; 68,69]	

Примечание: LupusQol — Lupus Quality of Life; SF-36 — Short Form Medical Outcomes Study; * — $p<0,001$

За период с дебюта заболевания до включения в исследование обострения болезни выявлялись у преобладающего большинства больных (93,1%). У 7 (6,9%) пациентов диагноз СКВ был верифицирован на текущем визите. Число обострений с дебюта до 1-го визита на одного пациента варьировало от 1 до 10 (в среднем — $2,97 \pm 1,90$). Самой частой причиной обострения заболевания было плановое снижение дозы глюкокортикоидов (ГК) у 36% пациентов. На втором месте по частоте — несоблюдение рекомендаций врача (у 22% пациентов) и самостоятельная отмена терапии (у 23% пациентов). Реже обострения были связаны с другими причинами: острые инфекционные заболевания, оперативные вмешательства и беременность. Причинами отмены ГК у молодых женщин были изменение внешности (прибавка веса, угревая сыпь) и депрессия. У 7 (7%) пациентов обострения были связаны с временной отменой иммунодепрессантов (азатиоприна, микофенолата мофетила (ММФ)) из-за нерегулярного поступления препарата в страну или в связи с погрешностями обеспечения в рамках Гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) (Приказ МЗ РК № 666 от 29.08.2017). Во многих случаях (36,2%) обострения возникали из-за планового снижения дозы ГК, что, вероятно, обусловлено погрешностями ведения пациентов. Повышение активности болезни, несмотря на адекватно проводимую терапию, наблюдалось у 22% пациентов, в основном в летний период, и чаще было связано с несоблюдением врачебных рекомендаций (пребывание на солнце, отдых на море и т. д.). У 13 пациентов обострения СКВ наблюдались в период беременности, родов или после интеркуррентной инфекции, травмы, оперативного вмешательства. За период наблюдения беременность отмечалась у 7 пациенток с благополучным завершением родами, но у 3 из них после родов отмечалось обострение заболевания.

Назначение терапии и ее коррекция проводились в соответствии с международными рекомендациями по лечению СКВ [30, 44–47].

После установления диагноза ГК назначались всем пациентам; медиана дозы — 24 [12; 40] мг/сут., медиана длительности терапии ГК к моменту включения в исследование — 36,5 [12; 75] мес. У 69,6% пациентов в дебюте проводилась пульс-терапия (ПТ) 6-метилпреднизолоном (6-МП) в комбинации с циклофосфамидом (ЦФ) (37,2%), плазмаферезом (5,9%), в единичных случаях — со свежезамороженной плазмой, человеческим иммуноглобулином. С целью патогенетического воздействия пациентам назначались различные цитостатические препараты: ММФ — 37 (36,3%) пациентам, азатиоприн — 21 (20,6%), метотрексат — 12 (11,8%). Гидроксихлорохин получали лишь 46 (45,1%) пациентов ввиду того, что он не вошел в список препаратов по ГОБМП, и имелись перебои с его поставкой в страну. Пациентов, получавших ГИБП до включения в исследование, было всего трое: одной больной вводился белимумаб (БЛМ) в дозе 560 мг в течение 7 месяцев, 2 пациентам — ритуксимаб (РТМ) по 500 мг еженедельно (№ 4).

На первом визите выполнялась коррекция программы лечения с усилением патогенетической терапии. Количество пациентов, которым проводилась ПТ 6-МП, увеличилось с 69,6 до 86,3%; число больных, получавших ЦФ, возросло с 37,2 до 49,1%, ММФ — с 36,3 до 55,9%, РТМ — с 2 до 11,8%, БЛМ — с 1 до 3,9%, гидроксихлорохин — с 45,1 до 55,9%.

Динамическое обследование было проведено после 12 месяцев наблюдения. Было отмечено статистически значи-

мое снижение активности заболевания; индекс SLEDAI-2K уменьшился в среднем с $17,64 \pm 8,80$ до $10,61 \pm 6,01$ балла ($p < 0,001$).

Отмечалось статистически значимое повышение числа пациентов с низкой и средней активностью СКВ — с 22 (19,1%) до 61 (59,8%), уменьшение числа больных с высокой и очень высокой активностью — с 77 (70%) до 39 (38,2%) (в обоих случаях $p = 0,01$). У 10 пациентов при повторном обследовании активность СКВ выражалась в сохранении только иммунологических компонентов SLEDAI-2K; клинических проявлений активности не наблюдалось.

Сравнительный анализ ИП SLICC на первом визите и через 12 месяцев показал, что число больных с НПО осталось неизменным (среднее значение ИП SLICC — соответственно $2,38 \pm 1,61$ и $2,03 \pm 1,59$ балла).

За время наблюдения умерли 2 больных. В обоих случаях это были женщины с дебютом заболевания в подростковом возрасте (16 лет), с острым течением и очень высокой активностью по индексу SLEDAI-2K, с развитием ВН, прогрессирующей почечной недостаточности и тромбоцитопении, ИП SLICC > 2. Причиной смерти в одном случае стала полиорганная недостаточность, в другом — терминальная почечная недостаточность.

Доза ГК за период наблюдения была статистически значимо снижена, и ее медиана уменьшилась с 24 [12; 40] до 8 [5; 16] мг/сут. ($p < 0,001$).

Улучшение КЖСЗ, согласно современным рекомендациям, является одной из важных задач лечения больных СКВ [38–42]. Однако несмотря на снижение активности болезни, статистически значимого повышения КЖСЗ выявить не удалось; существенное улучшение отмечалось лишь по шкалам «Эмоциональное здоровье» ($p = 0,001$) опросника LupusQoL и «Ролевое физическое функционирование» опросника SF-36 ($p = 0,05$) (табл. 3).

Проведен анализ динамики клинических и иммунологических показателей у 12 пациентов, которым была назначена терапия ГИБП (БЛМ, РТМ).

У 2 пациентов, получавших БЛМ, отмечалась клиническая ремиссия, что позволило снизить дозы ГК до полной отмены. У 10 пациентов был использован биоаналог РТМ, произведенный ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс» (Караганда, Республика Казахстан) [43, 44].

Основным показанием для назначения РТМ было наличие у всех 10 пациентов ФРНИ заболевания: дебюта болезни в подростковом возрасте ($n = 4$); мужского пола ($n = 2$); поражения ЦНС с головными болями, когнитивными нарушениями, судорожными припадками ($n = 2$); ВН, развившегося в первые 3–6 мес. от начала болезни ($n = 7$); очень высокой и высокой активности ($n = 10$); острого течения ($n = 4$); тромбоцитопении ($n = 2$); активного нефрита ($n = 7$); прогрессирующей почечной недостаточности ($n = 3$); наличия более двух ФРНИ ($n = 10$).

РТМ вводился 9 пациентам по 500 мг еженедельно (№ 4; суммарная доза — 2000 мг). У 1 пациентки на 3-ю инфузию отмечалась аллергическая реакция в виде крапивницы, вследствие чего введение препарата было прекращено.

В динамике у всех пациентов, получавших РТМ, отмечалось статистически значимое снижение клинической и иммунологической активности заболевания: среднее значение SLEDAI-2K уменьшилось с $16,09 \pm 6,58$ до $6,40 \pm 4,23$ балла. У 6 больных активность уменьшилась до низкой, у 3 — до средней, и у 1 пациента сохранялась высокая активность (исходно SLEDAI-2K — 24 балла). При этом низкая

Таблица 3. Динамика показателей и шкал качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой под влиянием терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Шкалы опросников	Первичное тестирование	Тестирование через 12 мес.	<i>p</i>
LupusQoL			
Физическое здоровье	65,60 [46,90; 84,37]	66,98 [46,88; 82,03]	0,546
Эмоциональное здоровье	23,00 [19,00; 26,50]	70,82 [58,30; 83,75]	<0,001
Боль	66,70 [50,00; 83,30]	66,70 [50,00; 83,30]	0,719
Усталость	59,40 [42,19; 81,25]	62,50 [37,50; 76,55]	0,660
Планирование	70,85 [41,70; 91,66]	75,85 [41,70; 91,66]	0,702
Интимные отношения	62,50 [8,30; 87,50]	62,50 [10,40; 87,50]	0,738
Зависимость от других людей	58,32 [33,33; 75,00]	59,30 [33,33; 83,30]	0,808
Образ тела	60,00 [40,00; 80,00]	70,00 [50,00; 86,25]	0,294
SF-36			
Физическое функционирование	55,00 [35,00; 76,25]	60,00 [35,00; 80,00]	0,925
Психологическое здоровье	60,00 [44,00; 76,00]	60,00 [44,00; 76,00]	0,919
Боль	52,00 [32,00; 75,50]	52,00 [31,00; 74,00]	0,497
Жизнеспособность	50,00 [35,00; 61,25]	50,00 [40,00; 60,00]	0,933
Социальное функционирование	62,50 [50,00; 87,50]	62,50 [50,00; 87,50]	0,948
Общее здоровье	51,00 [40,00; 60,00]	53,00 [40,00; 60,00]	0,230
Ролевое физическое функционирование	25,00 [0,00; 100,00]	43,00 [0,00; 100,00]	0,05
Ролевое эмоциональное функционирование	33,30 [0,00; 100,00]	33,30 [0,00; 100,00]	0,789
Ментальный компонент здоровья	50,52 [36,75; 73,75]	50,23 [37,22; 73,00]	0,721
Физический компонент здоровья	47,88 [29,63; 68,69]	48,25 [32,68; 73,44,69]	0,793

Примечание: LupusQoL – Lupus Quality of Life; SF-36 – Short Form Medical Outcomes Study

активность процесса у этих пациентов была представлена только повышенным уровнем антител к дсДНК. Уменьшение содержания белка в моче с полным купированием нефрита отмечалось у 3 пациентов; у больных с почечной недостаточностью было достигнуто отчетливое улучшение функции почек (снижение уровня креатинина в сыворотке крови, прекращение процедур программного гемодиализа). У пациентов с нейропсихическими проявлениями отмечалась позитивная динамика в виде уменьшения приступов головных болей и эпилептических приступов. На фоне лечения ГИБП статистически значимо улучшалось КЖСЗ по шкалам «Боль» ($p=0,002$), «Эмоциональное здоровье» ($p=0,001$) и «Усталость» ($p=0,001$).

Обсуждение

В настоящее время все большее значение приобретает изучение данных регистров пациентов с СКВ, позволяющее анализировать взаимосвязи между показателями заболеваемости, клиническими особенностями, течением болезни, этнической принадлежностью, возрастом, полом, развитием НПО, проводимой терапией и КЖСЗ [7–8, 10–23]. По недавно представленным данным, распространенность СКВ остается достаточно высокой и составляет 50–100 случаев на 100 тыс. взрослого населения [45–47]. Высокая распространенность СКВ отмечалась в Северной Америке (241 на 100 тыс. человек [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 130–352]), низкая заболеваемость – в Африке и в Украине (0,3 на 100 тыс. человек), а самая низкая распространенность – в Северной Австралии (0 случаев в выборке из 847 человек) [48]. По сравнению с европейцами самые высокие заболеваемость и распространенность СКВ наблюдаются у афроамериканцев [48]. В Российской Федерации распространенность СКВ, в зависимости

от региона составила 9,0–20,6 случая на 100 тыс. человек, а заболеваемость – 0,3–1,6 случая на 100 тыс. человек среди всего населения страны [49]. Анализ показателей заболеваемости СКВ в Казахстане за 10 лет (2009–2018 гг.) выявил увеличение числа больных более чем в два раза (на 101%). В 2009 г. в республике было зарегистрировано 2183 больных СКВ, из них 1748 женщин, в 2018 г. – 4387 и 3990 человек соответственно [1]. Распространенность СКВ составила 24,7 на 100 тыс. населения (2018), что ниже показателей других стран с азиатским населением или показателей в азиатских группах, где распространенность составила 30–50 на 100 тыс. населения [3, 4–8]. В некоторых странах Азии она варьировала от 3,2–19,3 (Индия, Япония, Саудовская Аравия) до 80 на 100 тыс. (некоторые провинции Китая (Шанхай)). Распространенность СКВ в Англии среди проживающих там азиатов составила 46,7 на 100 тыс., что было существенно выше, чем в когортах с преобладанием англосаксов – 27,7 на 100 тыс. [7, 8]. Молодые женщины и девушки страдают СКВ чаще, чем мужчины, независимо от возраста и этнической группы. У детей в возрасте до 5 лет СКВ встречается нечасто, подъем заболеваемости отмечается в 8–9 лет, а пик заболеваемости с дебютом СКВ в детском возрасте начинается с 14 лет [50–54]. За последние десятилетия 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с СКВ увеличилась с 50% в 1950-х гг. до 90% в 2000-х гг. [10]. Характерно, что основными причинами смерти больных СКВ являются не активность болезни, а развитие НПО, инфекции и сердечно-сосудистые заболевания [8–16]. При этом в азиатских когортах отмечено более частое развитие ВН (21–65%), что ассоциируется с высоким риском летального исхода у азиатов, страдающих СКВ [14]. По некоторым данным, выявлен высокий риск смертности у молодых женщин с быстрым прогрессированием СКВ [10]. В нашем исследовании у 2 погибших пациенток с дебютом СКВ в подростковом

возрасте также наблюдалось быстрое развитие изменений жизненно важных органов на фоне высокой активности и быстрое прогрессирование болезни. С.С. Уе и соавт. [19] подчеркивают, что преждевременная смертность у больных СКВ связана с быстрым развитием повреждений органов на фоне высокой активности болезни и применением высоких доз ГК и ЦФ.

Наиболее частым клиническим проявлением СКВ, по данным многих исследований, является поражение кожи и суставов; развитие ВН наблюдается в 40–50% случаев [22, 23, 31, 32]. По крайней мере, в каждом третьем случае низкая активность СКВ в дебюте быстро трансформируется в высокую и очень высокую [54]. Характерной особенностью СКВ у этнических азиатов в нашем исследовании было развитие болезни в молодом возрасте с высокой активностью в дебюте, преобладанием острого и подострого вариантов течения. Наиболее частыми клиническими проявлениями при включении в регистр были острое поражение кожи (эритема) (76%), суставов (80%), иммунологические нарушения (54% и 100% соответственно); более чем в 50% случаев выявлялась патология ЦНС, в трети случаев — развитие ВН.

По данным российских ученых, 59% пациентов когорты РЕНЕССАНС имели НПО, что отмечалось у лиц более старшего возраста и сочеталось с более высокой частотой обострений и госпитализаций, большей длительностью приема ГК и более высокой кумулятивной дозой цитостатических препаратов [13, 31]. В кыргызской когорте больных СКВ предикторами неблагоприятного исхода являлись старший возраст пациентов в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения [32].

Известно, что НПО, коморбидность, социально-экономические аспекты и недостаточная комплаентность пациента определяют высокую летальность и низкое качество жизни больных СКВ [12–16, 55]. Отмечается высокая частота различных повреждений, связанных как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией [31, 42, 55]. В нашем исследовании у преобладающего большинства (59,8%) пациентов отмечался средний ИП, реже встречались низкий (20,6%) и высокий (9,8%). Наиболее частыми НПО были изменения нервной системы (26,5%) после перенесенных инсультов, патология почек (17,6%) и сердечно-сосудистой системы (13,7%). Следует еще раз подчеркнуть, что к особенностям нашей азиатской когорты пациентов с СКВ относилась высокая частота (93,1%) ФРНИ, что свидетельствовало о тяжести течения болезни. Характерно, что уже в дебюте СКВ у наших пациентов отмечалось повреждение почек, сердца, легких, а развитие ВН нередко приводило к почечной недостаточности. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами анализа моноэтнических и смешанных когорт и подтверждают менее благоприятное течение СКВ у азиатских пациентов [8, 14–24].

Снижение КЖСЗ отмечается у всех больных. СКВ влияла на настроение и психическое состояние пациентов как в дебюте болезни, так и в ходе последующего наблюдения. Примечательно, что, несмотря на снижение активности болезни, у пациентов сохранялось чувство подавленности и депрессия, что, видимо, объясняется побочным действием ГК и иммунодепрессантов. Еще одной особенностью пациентов нашей когорты была низкая комплаентность, проявляющаяся в самостоятельной отмене ГК или быстром снижении дозы (в 22,6 и 36,2% случаев соответственно).

Медикаментозное лечение у наших пациентов проводилось с учетом современных рекомендаций с добавлением в ряде случаев ГИБП к стандартной терапии [28, 29, 40, 43–45]. Анализ динамики клинических и иммунологических показателей активности в нашей когорте продемонстрировал достаточно высокую эффективность применяемых схем лечения.

Включение БЛМ и РТМ в лечение больных с выраженной активностью процесса, ФРНИ, клиническими проявлениями поражения почек, нервной системы с рефрактерностью к стандартной терапии обеспечивало статистически значимую позитивную динамику клинических проявлений, а также улучшение КЖСЗ в течение короткого времени. Несмотря на исчезновение клинических проявлений активности болезни, у части больных сохранялась иммунологическая активность, что, видимо, объясняется необходимостью большего времени для нормализации иммунологических нарушений. Доказано отсутствие различий фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности, безопасности и иммуногенности препарата «Ацеллбия», производимого в Республике Казахстан, и «Мабтегра» (Хофман ля Рош, Швейцария), вследствие чего препарат «Ацеллбия» признан биоаналогом РТМ [42, 43]. Согласно рекомендациям, в нашем исследовании РТМ назначался при развитии ВН, поражения ЦНС, пневмонита, тромбоцитопении, васкулита и отсутствии эффекта от одной или двух схем индукционной терапии с применением ЦФ/ММФ и высоких доз ГК [26, 31, 44–45].

Заключение

Таким образом, СКВ — социально значимое заболевание в Республике Казахстан с высоким приростом заболеваемости (101%) за 10 лет (2009–2018 гг.). Распространенность СКВ в стране ниже, чем в других государствах Азии, что, вероятно, связано с недостаточной диагностикой, особенно на ранних стадиях болезни. Наше исследование подтверждает более агрессивное течение СКВ у азиатов, характеризующееся развитием болезни у молодых женщин, острым дебютом, быстрым прогрессированием на фоне высокой клинико-лабораторной активности, высокой частотой развития НПО. Основной задачей национальной стратегии ревматологии Казахстана является улучшение ранней диагностики СКВ и более широкое внедрение современных ГИБП.

Исследование выполняется по грантовому финансированию Министерства образования и науки Республики Казахстан по приоритетному направлению «Наука о жизни и здоровье», проекту AP05134328 «Разработка национального регистра, определение характерного профиля пациента с системной красной волчанкой и внедрение персонализированной терапии» (2018–2020).

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написания рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958–967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
3. Исаева БГ, Асеева ЕА, Сапарбаева ММ, Исаева СМ, Кулшыманова ММ, Кайыргали ШМ, и др. Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных системной красной волчанкой в Казахстане. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):75–83. [Issayeva BG, Aseeva EA, Saparbayeva MM, Issayeva SM, Kulshymanova MM, Kaiyrgali SM, et al. Epidemiological, demographic, social, clinical features of manifestations of system red lupus in patients in Kazakhstan. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):75–83 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-75-83
4. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2009 году. Статистический сборник. Астана;2010:25–103. [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and activities of healthcare organizations in 2009. Statistical collection. Astana;2010:25–103 (In Russ.)]. URL: http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_za (Accessed: DD Month 2022).
5. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году. Статистический сборник. Астана;2019:35–42. [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and activities of healthcare organizations in 2018. Statistical collection. Astana;2019:35–42 (In Russ.)]. URL: http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_za (Accessed: DD Month 2022).
6. Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации и контингента больных, состоящих под диспансерным наблюдением. Алматы;2018. [Report on the number of diseases registered in patients living in the service area of the medical organization and the contingent of patients under dispensary observation. Almaty; 2018 (In Russ.)]. URL: <http://www.medinfo.kz> (Accessed: DD Month 2022).
7. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144–150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480
8. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus*. 2010;19(12):1365–1373. doi: 10.1177/0961203310374305
9. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):136–141. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334
10. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515–532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1
11. Bengtsson AA, Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: Still a challenge for physicians. *J Intern Med*. 2017;281(1):52–64. doi: 10.1111/joim.12529
12. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Barr SG, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(12):835–839. doi: 10.1177/0961203306073133
13. Асеева ЕА, Соловьев СК, Ключкина НГ, Попкова ТВ, Койлубаева ГМ, Решетняк ТМ, и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):404–411. [Aseeva EA, Soloviev SK, Klyukvina NG, Popkova TV, Koilubaeva GM, Reshetnyak TM, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):404–411 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411
14. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):159–168. doi: 10.1002/acr.20683
15. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043–1053. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789
16. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, Mercer N, Li N, McCurdy DK, et al. 46-year trends in systemic lupus erythematosus mortality in the United States, 1968 to 2013: A nationwide population-based study. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):777–785. doi: 10.7326/M17-0102
17. Watson P, Brennan A, Birch H, Fang H, Petri M. An integrated extrapolation of long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: Analysis and simulation of the Hopkins lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):623–632. doi: 10.1093/rheumatology/keu375
18. Albrecht K, Huscher D, Richter J, Backhaus M, Bischoff S, Köster I, et al. Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000059. doi: 10.1136/lupus-2014-000059
19. Yee CS, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, Bowman S, et al. Birmingham SLE cohort: Outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):836–843. doi: 10.1093/rheumatology/keu412
20. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: A population-based cohort study. *Lupus*. 2014;23(14):1546–1552. doi: 10.1177/0961203314551083
21. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A nationwide study in Spain from the RELESSER registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183
22. Akbarian M, Faezi ST, Gharibdoost F, Shahram F, Nadji A, Jamshidi AR, et al. Systemic lupus erythematosus in Iran: A study of 2280 patients over 33 years. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):374–379. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01547.x
23. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al.; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology). Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e267. doi: 10.1097/MD.0000000000000267
24. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
25. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Ключкина НГ, Решетняк ТМ, Лисицына ТА, и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):9–16. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Klyukvina NG, Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the international task force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya*

- Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
26. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional improvements in clinical response from adjuvant biologic response modifiers in adults with moderate to severe systemic lupus erythematosus despite immunosuppressive agents: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(7):1479-1506.e45. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359
 27. Guerreiro Castro S, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): Evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(3):75-85. doi: 10.1177/1759720X17690474
 28. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Решетняк ТМ, Лопатина НЕ, Глухова СИ, и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-37. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Reschetnyak TM, Lopatina NE, Glukhova SI, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of Belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-37 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
 29. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
 30. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 31. Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА, Койлубаева ГМ, Джетыбаева МК Эралиева ВТ, и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (ПЕНЕС-САНС). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):520-526. [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, Koilubaeva GM, Jetybaeva MK, Eralieva VT, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):520-526 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526
 32. Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК, Каримова ЭР, Никишина НЮ, Джузеннова ФС, и др. Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр ПЕНЕС-САНС). *Современная ревматология*. 2020;15(1):40-48. [Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, Karimova ER, Nikishina NYu, Dzhuzenova FS, et al. Data from a prospective study of the features of systemic lupus erythematosus in patients of Kyrgyzstan (Eurasian RENAISSANCE Register). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):40-48 (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-40-48
 33. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
 34. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-291.
 35. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-376.
 36. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-25. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
 37. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
 38. Kosinski M, Keller SD, Hatoum HT, Kong SX, Ware JE Jr. The SF-36 Health Survey as a generic outcome measure in clinical trials of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Tests of data quality, scaling assumptions and score reliability. *Med Care*. 1999;37(Suppl 5):10-22. doi: 10.1097/00005650-199905001-00002
 39. McElhone K, Abbott J, Gray J, Williams A, the LS. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: A qualitative study. *Lupus*. 2010;19(14):1640-1647. doi: 10.1177/0961203310378668
 40. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Perti M, Smolen J, Tugwell P. Endpoints: Consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome measures in rheumatology. *Lupus*. 2000;9(5):322-327. doi: 10.1191/096120300678828424
 41. Асеева ЕА, Воробьева ЛД, Соловьев СК, Амирджанова ВН, Глухова СИ, Койлубаева ГМ, и др. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoL для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):164-172. [Aseeva EA, Vorobyeva LD, Solovyev SK, Amirdzhanova VN, Glukhova SI, Koilubaeva GM, Letunovich MV. The psychometric properties of a Russian version of the disease-specific LupusQoL questionnaire assessing the health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):164-172 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-164-172
 42. Жаугашева СК, Гуляев АЕ, Пивень ЛИ, Ким ТВ, Карабаева КУ, Исаева БГ. Фармакоэкономическое обоснование целесообразности расширенного использования биосимиляра Ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом. *Медицина (Алматы)*. 2019;3(201):83-92. [Zhaugasheva SK, Gulyaev AE, Piven LI, Kim TV, Karabaeva KU, Isaeva BG. Pharmacoeconomical justification of the expendency of extended use of biosimilar rituximab in treatment of patients with reumatoid arthritis. *Medicine (Almaty)*. 2019;3(201):83-92 (In Russ.)). doi: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-83-92
 43. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of Rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 44. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):154-163. doi: 10.1111/1756-185X.12463
 45. Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ, Никишина НЮ, Меснянкина АА. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):191-196. [Aseeva EA, Soloviev SK, Popkova TV, Nikishina NYu, Mesnyankina AA. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):191-196 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-191-196
 46. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Асеева ЕА, Лила АМ. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. *Доктор.Ру*. 2021;20(7):40-50. [Panafidina TA, Popkova TV, Aseeva EA, Lila AM. A modern approach to the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Doctor. Ru*. 2021;20(7):40-50 (In Russ.)). doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50

47. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
48. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1945-1961. doi: 10.1093/rheumatology/kex260
49. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, Togizbayev G, Ivanova R, et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: The ESSENCE study. *J Med Econ*. 2018;21(10):1006-1015. doi: 10.1080/13696998.2018.1499518
50. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538-546. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121
51. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: A longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152(4):550-556. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019
52. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus*. 2007;16(8):550-555. doi: 10.1177/0961203307080636
53. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: Data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1992-2000. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211206
54. Nikolopoulos DS, Kostopoulou M, Pieta A, Flouda S, Chavatzas K, Banos A, et al. Transition to severe phenotype in systemic lupus erythematosus initially presenting with non-severe disease: Implications for the management of early disease. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000394. doi: 10.1136/lupus-2020-000394
55. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci VA, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: Results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2016;25(7):719-726. doi: 10.1177/0961203315627199

Исаева Б.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Асеева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Сапарбаева М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6105-7559>

Исаева С.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>

Кулшыманова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7191-7866>

Кайыргали Ш.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4400-2636>

Аманжолова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7539-9736>

Бижанова М.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5526-3727>

Калыкова М.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3331-153X>

Соловьев С.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Ахтаева Н.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>