

# Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой, по данным российской когорты РЕНЕССАНС

Асеева Е.А.<sup>1</sup>, Соловьев С.К.<sup>1</sup>, Никишина Н.Ю.<sup>1</sup>, Койлубаева Г.М.<sup>2</sup>,  
Лисицына Т.А.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; <sup>3</sup>кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; <sup>3</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. Как показали многочисленные наблюдения и опросы пациентов, наиболее распространенным симптомом СКВ является усталость, на которую жалуются от 51 до 90% больных.

**Цель** настоящего исследования – определение значения усталости в общем состоянии больных СКВ когорты РЕНЕССАНС, госпитализированных в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой.

**Пациенты и методы.** В исследование включали больных СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г., в возрасте 18 лет и старше. Проводили стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ. Активность заболевания определяли по индексу SLEDAI-2K, необратимые повреждения различных органов – с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC. Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), использовали опросники SF-36 и LupusQoL, усталость – шкалу FACIT-Fatigue.

**Результаты и обсуждение.** В исследование включено 328 больных, преимущественно женщин (91%), средний возраст – 34,4±11,5 года, длительность заболевания – 106,3±97,9 мес. В данной группе примерно с одинаковой частотой наблюдалась умеренная (SLEDAI-2K 6–10 баллов) и высокая (SLEDAI-2K 11–19 баллов) активность заболевания. На момент включения в исследование более чем у половины пациентов (56,5%) уже имелись различные необратимые органические повреждения. Во время визита 1 усталость по шкале FACIT-Fatigue выявлена у 148 (45%) из 328 пациентов. В зависимости от наличия усталости пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 148 пациентов с усталостью, во 2-ю – 180 пациентов без усталости.

Индекс активности SLEDAI-2K и уровень антител к ДНК были значимо выше в группе пациентов с усталостью ( $p=0,01$  и  $p=0,02$  соответственно); у них также установлено снижение КЖСЗ по 7 шкалам опросника LupusQoL ( $p<0,001$ ). Пациенты с усталостью достоверно чаще получали глюкокортикоиды внутривенно и ритуксимаб. Через 12 мес после начала лечения у пациентов с усталостью отмечены статистически значимые снижение активности заболевания, нормализация уровня антител к ДНК, улучшение КЖСЗ по шкалам LupusQoL, уменьшение выраженности усталости по шкале FACIT-Fatigue.

**Заключение.** Усталость выявлена практически у половины (45–53%) пациентов с СКВ. Она ассоциируется с более высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K и высоким уровнем антител к ДНК. У пациентов с усталостью наблюдается выраженное ухудшение КЖСЗ по всем шкалам опросника LupusQoL.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; усталость; российская когорта РЕНЕССАНС.

**Контакты:** Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

**Для ссылки:** Асеева ЕА, Соловьев СК, Никишина НЮ и др. Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой, по данным российской когорты РЕНЕССАНС. Современная ревматология. 2020;14(4):23–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-23-30

## The problem of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus according to the data on a Russian RENAISSANCE cohort

Aseeva E.A.<sup>1</sup>, Solovyev S.K.<sup>1</sup>, Nikishina N.Yu.<sup>1</sup>, Koilubaeva G.M.<sup>2</sup>,  
Lisitsyna T.A.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>3, Togolok Moldo, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic; <sup>3</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a wide range of clinical manifestations. Numerous observations and surveys of patients have shown that the most common symptom of SLE is fatigue complaints in 51 to 90% of patients.

**Objective:** to determine the significance of fatigue in the general health status of RENAISSANCE cohort patients with SLE who were hospitalized in the Clinic, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

**Patients and methods.** The investigation included SLE patients aged 18 years and older who met the 2012 SLICC criteria. The standard examination accepted in the management of patients with SLE was made. Disease activity was determined by SLEDAI-2K; irreversible lesions in various organs were identified using the SLICC damage index. The SF-36 and the LupusQoL questionnaires were used to assess health-related quality of life (HRQOL) and the FACIT-Fatigue scale was applied to measure fatigue.

**Results and discussion.** The investigation enrolled 328 patients, mainly women (91%); the mean age was  $34.4 \pm 11.5$  years; the duration of the disease was  $106.3 \pm 97.9$  months. In this group, moderate and high disease activities (SLEDAI-2K scores of 6–10 and 11–19, respectively) were observed at approximately the same frequency. At the time of inclusion, more than half (56.5%) of the patients already had various irreversible organ lesions. At Visit 1, the FACIT-Fatigue scale showed that fatigue was present in 148 (45%) of the 328 patients. According to the presence of fatigue, the patients were divided into two groups. Group 1 included 148 patients with fatigue; Group 2 consisted of 180 patients without fatigue. The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and anti-DNA antibody levels were significantly higher in the fatigue group ( $p=0.01$  and  $p=0.02$ , respectively); the patients also had decreased HRQOL according to 7 LupusQoL domains ( $p<0.001$ ). The patients with fatigue were significantly more likely to receive intravenous glucocorticoids and rituximab. At 12 months after the start of treatment, the patients with fatigue were found to have a statistically significant reduction in disease activity, as well as normalization of anti-DNA antibody levels, improvements in HRQOL according to the LupusQoL domains, and less severity of fatigue according to the FACIT-Fatigue scale. **Conclusion.** Fatigue was detected in almost half (45–53%) of SLE patients. It is associated with a higher disease activity by SLEDAI-2K and with a high anti-DNA antibody level. The patients with fatigue are observed to have an obvious worsening of HRQOL according to all LupusQoL domains.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; fatigue; Russian RENAISSANCE cohort.

**Contact:** Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

**For reference:** Aseeva EA, Solovyev SK, Nikishina N. Yu, et al. The problem of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus according to the data on a Russian RENAISSANCE cohort. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):23–30.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2020-4-23-30

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. Как показали многочисленные наблюдения и опросы пациентов, наиболее распространенным симптомом СКВ является усталость, на которую жалуются от 51 до 90% больных [1–3]. Т.А. Лисицына и соавт. [4, 5] определяют усталость как стойкое ощущение потери сил, утраты энергии, утомления и истощения. Стабильная усталость усиливается после небольших физических или психических нагрузок, однако не проходит после отдыха или ночного сна. Усталость – неспецифический и субъективный симптом, который трудно оценить и измерить количественно. Она характерна для многих хронических заболеваний – ревматических, инфекционных, неврологических, психических и онкологических. Усталость при СКВ имеет важные последствия для повседневной деятельности и существенно ухудшает качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ) [6–9]. К. Sterling и соавт. [10] подчеркивают негативное влияние усталости на эмоциональное состояние, когнитивные функции, профессиональную деятельность и социальный статус пациента. Усталость может существенно ухудшать повседневную жизнь больных СКВ. Она связана с нарушениями сна, болью, депрессией и тревогой [1–10].

Учитывая значение усталости, врачам следует принимать ее во внимание при оценке статуса пациента. Тем не менее усталость остается недостаточно изученной проблемой и для медицинских работников, и для окружения пациента [11]. Доступно несколько опросников, позволяющих провести оценку усталости, но ни один из них не отличается простотой и надежностью. Таким образом, усталость трудно оценить в повседневной практике и стандартизировать в научных исследованиях. В 2007 г. Ad Hoc Committee on SLE Response Criteria (Специальный комитет по критериям ответа при СКВ) оценил инструменты определения усталости, используемые при обследовании пациентов с СКВ [12]. Были проанализированы опубликованные с 1970 по 2006 г. статьи, посвященные этой теме, и рекомендована для применения шкала усталости FSS (Fatigue Severity Scale), которая наиболее часто использовалась при СКВ, имела хоро-

шие психометрические показатели и была валидирована на нескольких языках. В 2011 г. опросник FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – функциональная оценка терапии хронических заболеваний) также был валидирован для оценки утомляемости у пациентов с СКВ [13, 14]. На сегодняшний день вопрос, является ли усталость отражением активности СКВ или признаком некоего субтипа заболевания, по-прежнему остается предметом дискуссий.

**Цель исследования** – определение значения усталости в общем состоянии больных СКВ когорты РЕНЕССАНС, госпитализированных в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2016 по 2019 г.

**Задачи исследования:** 1) выявить частоту усталости у пациентов с СКВ; 2) изучить влияние активности заболевания и необратимых органических повреждений на развитие усталости при СКВ; 3) провести сравнительное исследование КЖСЗ у больных СКВ с усталостью и без нее; 4) оценить влияние терапии СКВ на динамику усталости.

**Пациенты и методы.** В настоящую работу включены больные СКВ, соответствующие критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г., в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование зарегистрировано локальным комитетом по этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №03 заседания комитета по этике от 02.02.2017 г.); протокол и документы одобрены Ученым советом института.

Всем пациентам проводили стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ: общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, иммунологическое обследование с определением антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК. Активность заболевания оценивали по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, модификация 2000 г.), использовали следующие градации: нет активности, низ-

кая, средняя, высокая и очень высокая активность. Оценку необратимых повреждений различных органов проводили с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC, который рассчитывается по результатам исследования 12 систем органов; общий максимально возможный счет составляет 47 баллов. При определении ИП учитывали только повреждения, зарегистрированные после начала заболевания и сохраняющиеся  $\geq 6$  мес. Для изучения КЖСЗ применяли опросник LupusQoL. Усталость оценивали по шкале FACIT-Fatigue. Оба опросника пациенты заполняли самостоятельно, время заполнения составляло в среднем 5–7 мин.

Шкала FACIT-Fatigue состоит из 13 вопросов, каждый ответ оценивается в баллах от 0 до 4. Ответы суммируются, вопросы An5 и An7 суммируются в реверсном порядке. Полученная сумма баллов делится на 13. Максимально возможный счет равен 52 и свидетельствует об отсутствии усталости и хорошем КЖСЗ. Если счет составляет  $< 34$  баллов, у пациента регистрируется усталость,  $< 20$  баллов – выраженная усталость.

#### Шкала утомляемости FACIT (версия 4) FACIT-Fatigue Scale (version 4)

Ниже приведен список утверждений, которые, по мнению людей, страдающих тем же заболеванием, что и Вы, являются существенными. Обведя кружком одну цифру в каждой строке, пожалуйста, укажите, насколько каждое из нижеприведенных утверждений отражает Вашу ситуацию за последние 7 дней.

		Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
H17	Я чувствую себя утомленным (-ой)					
H12	Я чувствую слабость во всем теле	0	1	2	3	4
An1	Я чувствую себя вялым (-ой)	0	1	2	3	4
An2	Я чувствую себя усталым (-ой)	0	1	2	3	4
An3	Из-за усталости мне трудно приняться за что-либо	0	1	2	3	4
An4	Из-за усталости мне трудно закончить начатые дела	0	1	2	3	4
An5	У меня есть силы	0	1	2	3	4
An7	Я в состоянии заниматься своими обычными делами	0	1	2	3	4
An8	Я нуждаюсь в дневном сне	0	1	2	3	4
An12	Из-за усталости я не ем	0	1	2	3	4
An14	Мне нужна помощь в обычных делах	0	1	2	3	4
An15	Меня расстраивает то, что из-за усталости я не могу делать то, что хотел (-а) бы	0	1	2	3	4
An16	Из-за усталости я вынужден (-а) меньше общаться с людьми	0	1	2	3	4

*Статистическая обработка данных и анализ результатов.* Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону осуществляли с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении значений определяли среднее (M) и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, – медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента.

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**  
Table 1. Characteristics of patients included in the investigation

Параметр	Значения
Мужчины/женщины, n (%)	30/298 (9/91)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	34,4 $\pm$ 11,5
Длительность заболевания, мес, M $\pm$ SD	106,3 $\pm$ 97,9
SLEDAI-2K: общий счет, M $\pm$ SD $\geq 4$ , n (%) $< 4$ , n (%)	9,6 $\pm$ 8,0 215 (65,3) 113 (34,3)
ИП SLICC: общий счет, M $\pm$ SD $\geq 1$ , n (%) 0, n (%)	1,2 $\pm$ 1,6 186 (56,7) 142 (43,3)
Усталость по шкале FACIT-Fatigue $< 34$ баллов, n (%)	148 (45)

Непараметрические методы применяли в тех случаях, когда распределение исследуемых величин отличалось от нормального. Для определения выраженности взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ, при сравнении групп по количественным показателям – t-критерий Стьюдента (две группы) и критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более двух групп), при анализе качественных признаков – критерий  $\chi^2$  Пирсона. В ходе анализа различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В исследование включено 328 пациентов, среди которых преобладали женщины (91%; табл. 1). Средний возраст больных составил 34,4 $\pm$ 11,5 года, большинство из них были в возрасте 18–34 лет (80,4%). Длительность заболевания на момент начала исследования составляла в среднем 106,3 $\pm$ 97,9 мес. При оценке по индексу SLEDAI-2K примерно с одинаковой частотой наблюдалась умеренная (SLEDAI-2K 6–10 баллов) и высокая (SLEDAI-2K 11–19 баллов) активность СКВ. Более чем у половины пациентов (56,5%) уже имелись различные необратимые органические повреждения.

При визите 1 усталость по шкале FACIT-Fatigue выявлена у 148 (45%) из 328 пациентов с СКВ. В зависимости от

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп  
Table 2. Comparative characteristics of Groups 1 and 2 patients

Параметр	1-я группа (n=148)	2-я группа (n=180)	p
Возраст годы, M±SD	35,31±12,03	33,68±10,68	<b>0,13</b>
Длительность заболевания, годы, M±SD	9,57±9,47	10,1±79,17	0,6
Длительность терапии ГК, мес, M±SD	72,81±71,58	79,43±75,98	0,6
ИП SLICC, M±SD	1,55±1,37	1,69±1,23	0,44
C3-компонент комплемента, г/л, M±SD	0,88±0,33	0,87±0,31	0,75
C4-компонент комплемента, г/л, M±SD	0,15±0,12	0,16±0,14	0,36
АНФ, титр, M±SD	641±453	550±402	0,4
<b>Усталость по шкале FACIT-Fatigue</b>	<b>25,16±6,58</b>	<b>42,43±4,56</b>	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор.  
Note: ANF – antinuclear factor.

наличия усталости пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 148 пациентов с усталостью, во 2-ю – 180 без усталости. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, давности заболевания, длительности терапии глюкокортикоидами (ГК), ИП (табл. 2). Однако пациенты двух групп с высокой степенью статистической значимости различались по активности заболевания и уровню антител к ДНК (рис. 1). Так, индекс активности SLEDAI-2K был значимо выше в группе с усталостью (p=0,01), как и уровень антител к ДНК (p=0,02).

При анализе клинических проявлений СКВ (табл. 3) установлено, что

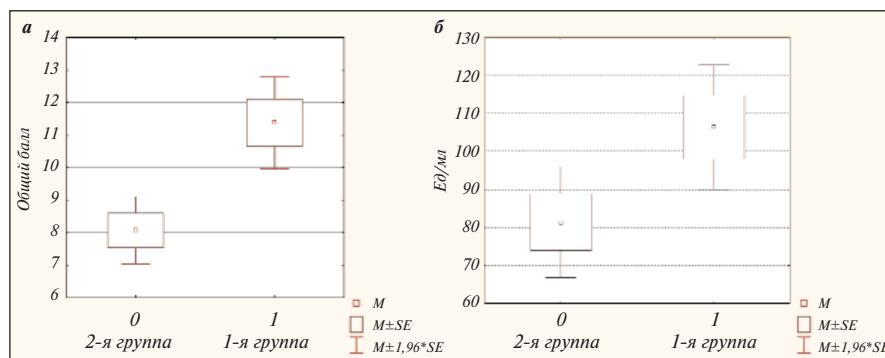


Рис. 1. Значения индекса SLEDAI-2K (а) и уровень антител к ДНК (б) у больных СКВ 1-й и 2-й групп

Fig. 1. SLEDAI-2K scores (a) and anti-DNA antibody levels (b) in patients with SLE in Groups 1 and 2

Таблица 3. Характеристика больных СКВ 1-й и 2-й групп, n (%)  
Table 3. Characteristics of Groups 1 and 2 patients with SLE, n (%)

Клинические проявления	1-я группа (n=148)	2-я группа (n=180)	p
Поражение нервной системы	28 (19)	19 (10)	0,02
Высыпания на коже	42 (28)	40 (22)	0,35
Язвы слизистых оболочек	30 (20)	20 (11)	0,04
Алопеция	29 (19,5)	13 (7)	0,001
Васкулит	23 (15)	10 (5)	0,05
Артрит	45 (30)	42 (23)	0,28
Цилиндрурия	23 (15)	17 (9)	0,14
Гематурия	41 (28)	39 (21)	0,69
Протеинурия	34 (23)	33 (18)	0,46
Пиурия	25 (17)	23 (13)	0,42
Плеврит	25 (17)	14 (8)	0,02
Лихорадка	16 (11)	7 (4)	0,02



у пациентов 1-й группы с усталостью более часто встречались поражение нервной системы, явления васкулита, поражение слизистых оболочек и придатков кожи (язвы слизистых оболочек, алопеция) и плеврит.

У всех пациентов определяли КЖСЗ по опроснику LupusQoL. Как показано на рис. 2, у пациентов 1-й группы с усталостью выявлено ухудшение КЖСЗ по 7 шкалам опросника LupusQoL ( $p < 0,001$ ). Наиболее выраженные изменения определялись по шкалам «Физическое здоровье», «Планирование», «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье» и «Образ тела»

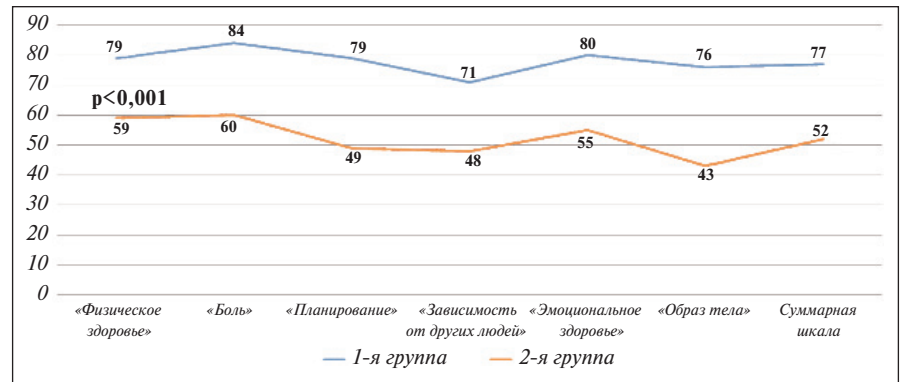


Рис. 2. Сравнительная оценка КЖСЗ по опроснику LupusQoL у больных СКВ 1-й и 2-й групп

Fig. 2. Comparative assessment of HRQoL according to the LupusQoL questionnaire in SLE patients in Groups 1 and 2

Таблица 4. Лечение, использованное у пациентов 1-й и 2-й групп с СКВ  
Table 4. Treatment used in SLE patients in Groups 1 and 2

Препарат	1-я группа (n=148)	2-я группа (n=180)	p
ГК, М±SD: внутри, мг/сут в/в, мг	18,05±12,7 1421,20±982,25	17,8±12,32 935,89±616,66	0,6 <0,001
Гидроксихлорохин, n (%)	91 (61)	121 (67)	0,04
Микофенолата мофетил, n (%)	31 (21)	25 (14)	0,4
Циклофосфан, n (%)	34 (23)	37 (20)	0,2
Азатиоприн, n (%)	20 (13)	23 (13)	0,12
Ритуксимаб, n (%)	53 (36)	30 (17)	0,009
Белимумаб, n (%)	5 (3)	8 (4)	0,7

Поскольку пациенты с усталостью изначально имели более высокую активность СКВ, они достоверно чаще получали ГК внутривенно (в/в) и ритуксимаб (табл. 4).

Через 12 мес после первичного обследования 128 из 328 пациентов были повторно госпитализированы. У них была проведена оценка тех же параметров, что и во время визита 1 (до начала терапии). У 68 (53%) из 128 пациентов на момент визита 1 была выявлена усталость. Через 12 мес в этой группе отмечены достоверное снижение активности заболевания, нормализация уровня антител к ДНК (рис. 3).

Отмечено значимое улучшение КЖСЗ по шкалам «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование», «Эмоциональное здоровье» и «Образ тела». Наблюдалось также достоверное уменьшение усталости по шкале FACIT-Fatigue (табл. 5).

**Обсуждение.** Полученные нами данные полностью подтверждаются результатами аналогичных зарубежных исследований. Так G.E. Ahn и R. Ramsey-Goldman [2], ссылаясь на многочисленные исследования уста-

лости при СКВ, отмечают, что она была основным симптомом у 53–80% пациентов. A. Varbaski и соавт. [11] проанализировали 340 исследований, посвященных изучению усталости, опубликованных с 2008 по 2017 г., и пришли к выводу о высокой распространенности этого симптома при СКВ. Пожалуй, усталость является самым частым клиническим проявлением болезни. Так, по данным J. Bakshi и соавт. [15], частота усталости при СКВ колеблется от 80 до

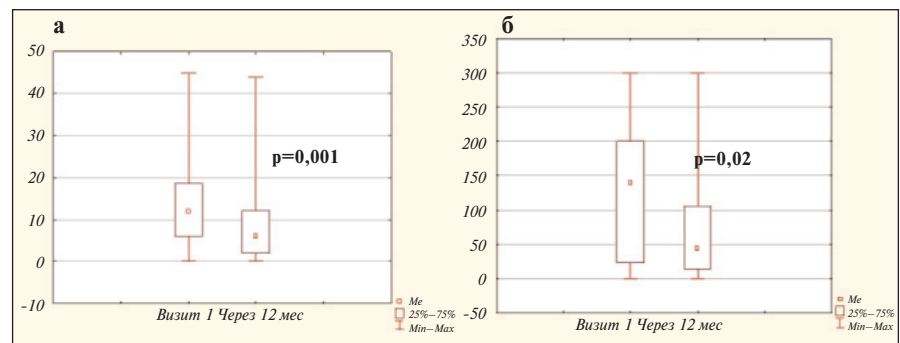


Рис. 3. Изменение индекса SLEDAI-2K (а) и уровня антител к ДНК (б) у 68 пациентов с усталостью через 12 мес после начала терапии

Fig. 3. Changes in SLEDAI-2K (a) and anti-DNA antibody levels (b) in 68 patients with fatigue at 12 months after the start of therapy

Таблица 5. Изменение показателей активности у 68 пациентов с усталостью через 12 мес после начала терапии  
Table 5. A change in disease activity indices in 68 patients with fatigue at 12 months after the start of therapy

Показатель	До лечения	Через 12 мес	p	Коэффициент корреляции (r) со шкалой FACIT-Fatigue
SLEDAI-2K, M±SD	13,0±29,24	8,47±8,44	<0,001	0,79
ИП SLICC, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,39 [0; 6]	1,79 [0; 9]	0,16	0,41
Антитела к ДНК, ед/мл, M±SD	133,97±109,027	98,75±80,52	0,004	0,74
«Физическое здоровье», M±SD	51,8±22,0	58,3±24,2	0,09	0,66
«Боль», M±SD	56,8±24,8	64,9±27,0	0,012	0,60
«Планирование», M±SD	47,6±26,5	58,07±28,5	0,006	0,62
«Зависимость от других людей», M±SD	43,2±24,6	47,3±28,8	0,2	0,14
«Эмоциональное здоровье», M±SD	52,7±20,7	60,7±19,7	0,008	0,75
«Образ тела», M±SD	48,2±29,5	62,8±24,5	0,00008	0,68
«Усталость по шкале FACIT-Fatigue, M±SD	46,3±22,3	58,1±28,5	0,0003	—

90%. Характерно, что жалобы на усталость имелись даже у пациентов с низкой активностью болезни или ремиссией [16–18].

По некоторым данным, нет убедительных доказательств корреляции усталости и активности СКВ [17]. Не выявлено также связи между уровнем провоспалительных цитокинов, наличием антикардиолипидных антител и усталостью [17, 19]. Действительно, вопрос о корреляции усталости и активности СКВ остается спорным. Так, D. Azizoddin и соавт. [20], при мультивариантном анализе не выявили достоверной связи между активностью болезни по SLEDAI-2K и усталостью ( $p=0,890$ ). В то же время они отмечали корреляцию усталости с наличием стресса, депрессии и боли. Однако, по нашим данным, выявлена достоверно более высокая активность заболевания по индексу SLEDAI-2K в группе пациентов с усталостью. Возможно, это объясняется клиническими особенностями наших пациентов, у которых отмечались более частое поражение нервной системы, кожи, серозных оболочек и наличие васкулита.

Проблема усталости тесно связана со снижением КЖСЗ при СКВ. Так, I.N. Bruce и соавт. [21] изучали взаимосвязь усталости с активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K, необратимыми органными повреждениями по ИП SLICC и доменами опросника SF-36 у 81 пациента с СКВ. При этом не выявлено связи усталости ни с активностью заболевания, ни с повреждениями. Однако КЖСЗ у этих пациентов оказалось сниженным по всем 8 шкалам опросника по сравнению с показателями в здоровой популяции. Ухудшение КЖСЗ по всем шкалам опросника значимо коррелировало с усталостью ( $r$  от  $-0,50$  до  $-0,82$ ). Существенное ухудшение КЖСЗ у пациентов с СКВ на фоне усталости отмечено и другими авторами [9, 21–23]. У пациентов в нашем исследовании снижение КЖСЗ в большей степени повлияло на шкалы «Физическое здоровье», «Планирование», «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье» и «Образ тела». Усталость у них ассоциировалась с более высокой активностью заболевания, более выраженными были кожные проявления в виде алопеции и васкулита, они получали более агрессивную терапию.

Хотя во многих работах и не доказана связь усталости с активностью болезни, в ряде международных клинических исследований у пациентов с СКВ отмечены уменьшение выраженности усталости и улучшение КЖСЗ на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Уменьшение усталости на 52-й неделе лечения белимумабом выявлено в исследовании III фазы (BLISS 52) [24]. В клиническом исследовании IIb фазы близибимода (A-623, AMG 623), PEARL-SC ( $n=527$ ) наблюдалось улучшение этого показателя у пациентов с СКВ, особенно при назначении препарата в дозе 200 мг/сут [25].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое включали больных СКВ с наличием полиартрита, дискоидных поражений кожи, плеврита/перикардита, получавших абатацепт в дозе 10 мг/кг или плацебо, установлено уменьшение выраженности усталости к 12-му месяцу лечения при использовании абатацепта ( $n=118$ ) [26]. S.S. Uppal и соавт. [27] провели пилотное исследование терапии инфликсимабом 27 пациентов с активной СКВ. Инфликсмаб назначали в дозе 3 мг/кг на неделях 0, 2 и 6, а затем каждые 8 нед в течение 24 нед. Отмечены значительное уменьшение активности СКВ по индексу SLEDAI-2K, улучшение КЖСЗ по опроснику SF-36 и уменьшение усталости. Мы наблюдали уменьшение усталости у пациентов с СКВ на фоне принятого в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» рутинного лечения, проводившегося в течение 12 мес.

**Заключение.** Настоящая работа позволила сделать следующие выводы:

- 1) усталость выявлена практически у половины (45–53%) пациентов с СКВ;
- 2) усталость ассоциируется с более высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K и высоким уровнем антител к ДНК;
- 3) у пациентов с усталостью наблюдается значительное снижение КЖСЗ по всем шкалам опросника LupusQoL;
- 4) на фоне адекватной терапии СКВ отмечается достоверное уменьшение усталости, ассоциированное со снижением активности заболевания, улучшением КЖСЗ по основным шкалам опросника LupusQoL;

5) шкала усталости FACIT-Fatigue может использоваться наравне с индексом активности SLEDAI-2K, ИП SLICC для оценки динамики состояния пациентов с СКВ и эффективности проводимой терапии.

Наше исследование не дало ответов на все вопросы, связанные с состоянием усталости у пациентов с СКВ, мы надеемся, что дальнейшие работы приблизят нас к более глубокому пониманию этой проблемы.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Piper BF. Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness. USA: WB Saunders; 1993. P. 279-302
- Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol*. 2012 Apr 1;7(2):217-27. doi: 10.2217/IJR.12.4.
- Arnaud L, Gavand PE, Voll R, et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):987-96. doi: 10.1093/rheumatology/key398
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):98-103. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Nasonov EL. Stress factors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(2):98-103. (In Russ.)].
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):261-6. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Seravina OF, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(3):261-6. (In Russ.)].
- Cella D, Yount S, Sorensen M, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 May;32(5):811-9.
- Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3):281-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken477. Epub 2009 Jan 19.
- Utset TO, Fink J, Doninger NA. Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestations in disabled patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006 Mar;33(3):531-8.
- Strand V, Berry P, Lin X, et al. Long-Term Impact of Belimumab on Health-Related Quality of Life and Fatigue in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Six Years of Treatment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):829-38. doi: 10.1002/acr.23788. Epub 2019 Apr 29.
- Sterling K, Gallop K, Swinburn P, et al. Patient-reported fatigue and its impact on patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 Feb;23(2):124-32. doi: 10.1177/0961203313511554. Epub 2013 Nov 6.
- Barbacki A, Petri M, Avina-Zubieta A. Fatigue Measurements in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2019 Nov;46(11):1470-77. doi: 10.3899/jrheum.180831. Epub 2019 Feb 1.
- Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1348-57. doi: 10.1002/art.23113.
- Kosinski M, Gajria K, Fernandes AW, Cella D. Qualitative validation of the FACIT-fatigue scale in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Apr;22(5):422-30. doi: 10.1177/0961203313476360. Epub 2013 Feb 19.
- Lai JS, Beaumont JL, Ogale S, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale in Patients with Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus, Participating in a Clinical Trial. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):672-9. doi: 10.3899/jrheum.100799. Epub 2011 Jan 15.
- Bakshi J, Segural B, Wincup C. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Dec;55(3):352-67. doi: 10.1007/s12016-017-8640-5.
- Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):892-5.
- Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, et al. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):482-6.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir J, Steinberg AD. A study of fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1990 Nov;17(11):1450-2.
- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anti-coagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990 May 1;112(9):682-98. doi: 10.7326/0003-4819-112-9-682.
- Azizoddin D, Gandhi N, Weinberg S. Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus*. 2019 Feb;28(2):163-73. doi: 10.1177/0961203318817826.
- Bruce IN, Mak VC, Hallett DC, et al. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1999 Jun;58(6):379-81. doi: 10.1136/ard.58.6.379.
- Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Acad Med Singap*. 2007 Feb;36(2):115-22.
- Goligher EC, Pouchot J, Brant R, et al. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):635-42. Epub 2008 Mar 1.
- Strand V, Levy RA, Cervera R, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):838-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202865. Epub 2013 Mar 22.
- Petri MA, Martin RS, Scheinberg MA, Furie RA. Assessments of fatigue and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus enrolled in the Phase 2 clinical trial with blisibimod. *Lupus*. 2017 Jan;26(1):27-37. doi: 10.1177/0961203316654767. Epub 2016 Jun 26.
- Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3077-87. doi: 10.1002/art.27601.
- Uppal SS, Hayat SJ, Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study. *Lupus*. 2009 Jul;18(8):690-7. doi: 10.1177/0961203309102557.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
22.05.2020/19.07.2020/23.07.2020

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Технология определения выраженности усталости при помощи FACIT-шкалы» (AAAA-A17-117102300093-9). Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within the framework of the topic «Technology for determining the severity of fatigue using the FACIT scale» (AAAA-A17-117102300093-9) of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>  
Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>  
Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>  
Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>  
Лисицына Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>  
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>