

Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Асеева Е.А.¹, Ли́ла А.М.², Соловьёв С.К.³, Насонов Е.Л.¹, Глухова С.И.¹

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А

Цель исследования – выделение клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) системной красной волчанки (СКВ) с использованием кластерного анализа.

Пациенты и методы. В исследование включено 400 пациентов с достоверной СКВ согласно классификационным критериям SLICC 2012 г. Больным проводилось лабораторное и иммунологическое обследование по принятым стандартам оказания медицинской помощи пациентам с СКВ, терапия назначалась в соответствии с активностью заболевания.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов преобладали лица женского пола (соотношение мужчин и женщин – 1:10), молодого возраста (34,2±11,5 года), со средней длительностью болезни 6 [3; 12] лет. У 98 (25%) пациентов с СКВ заболевание дебютировало в возрасте до 18 лет. Волчаночный нефрит (ВН) был выявлен у 192 (48%) больных, СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС) – у 48 (12%), СКВ с синдромом Шёгрена – у 44 (11%). Для кластерного анализа были отобраны 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров и построена дендрограмма с вычислением евклидова расстояния по методу Варда. В результате были выделены пять кластеров СКВ: с развитием ВН; с преимущественно внепочечными проявлениями; в сочетании с АФС; с синдромом Шёгрена; с дебютом в детском возрасте (до 18 лет), различающихся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, а также проводимой терапии.

Заключение. Данные кластерного анализа позволили сгруппировать выбранные признаки в пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ. Выявление фенотипов СКВ как совокупности характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют определить различия между больными на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, ответа на терапию и прогноза, будет способствовать персонализированному подходу к выбору терапии, улучшению ее отдаленных результатов, а также качества жизни и прогноза у пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; фенотипы системной красной волчанки; многофакторный анализ; кластерный анализ.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Ли́ла АМ, Соловьёв СК и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Современная ревматология. 2022;16(5):13–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21

Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Aseeva E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Soloviev S.K.³, Nasonov E.L.¹, Glukhova S.I.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³JSC Group of companies MEDSI, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³3A, Gruzinskiy Lane, Moscow 123056, Russia

Objective: to identify clinical and immunological variants (phenotypes) of systemic lupus erythematosus (SLE) using cluster analysis.

Patients and methods. The study included 400 patients with diagnosis of SLE according to the 2012 SLICC classification criteria. Patients underwent laboratory and immunological workup according to accepted standards of medical care for patients with SLE, and therapy was prescribed in accordance with disease activity.

Results and discussion. Among patients, most were females (ratio of men and women – 1:10), and people of young age (34.2±11.5 years), with an average duration of illness of 6 [3; 12] years. In 98 (25%) patients with SLE, the disease debuted before the age of 18 years. Lupus

nephritis (LN) was detected in 192 (48%) patients, SLE with antiphospholipid syndrome (APS) – in 48 (12%), SLE with Sjogren's syndrome – in 44 (11%). For cluster analysis 30 clinical, 4 laboratory, 12 immunological and 10 therapeutic parameters were selected and a dendrogram was constructed with the calculation of the Euclidean distance using the Ward method. As a result, five clusters of SLE were identified: with the development of LN; with predominantly extrarenal manifestations; SLE combined with APS; SLE combined with Sjogren's syndrome; SLE with a debut in childhood (up to 18 years of age). Clusters differed in clinical, laboratory and immunological parameters, as well as in therapy.

Conclusion. Cluster analysis data made it possible to group the selected signs into five clinical and immunological variants (phenotypes) of SLE. Identification of SLE phenotypes as a set of characteristics that, individually or in combination, make it possible to determine differences between patients based on clinical, laboratory and immunological parameters, variants of the onset and course of the disease, response to therapy and prognosis, will contribute to a personalized approach in choosing the therapy, improving its long-term results, as well as quality of life and prognosis in patients with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; phenotypes of systemic lupus erythematosus; multivariate analysis; cluster analysis.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):13–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21

Системная красная волчанка (СКВ) – гетерогенное хроническое системное аутоиммунное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, вариантами течения, тяжести и непредсказуемым исходом. Несмотря на значительные достижения в изучении СКВ за последние 50 лет, такие проблемы, как раннее выявление заболевания, принципы мониторинга и терапии, до конца не решены [1–6]. Современная парадигма диагностики и лечения СКВ неразрывно связана с исследованием именно клинико-иммунологической гетерогенности больных. Понимание особенностей клинической картины СКВ у конкретного пациента имеет стратегическое значение для разработки персонализированного подхода к терапии и мониторингу, а также к прогнозированию течения и исхода болезни [4, 6–9]. Поэтому становится актуальным фенотипирование СКВ по примеру того, как это было сделано при хронических обструктивных болезнях легких (ХОБЛ). Так, в 2010 г. М. Нап и соавт. [10] предложили провести фенотипирование ХОБЛ для выделения групп пациентов с уникальными прогностическими или терапевтическими характеристиками. Авторы представили собственный вариант традиционного определения фенотипа: «один признак или комбинация признаков заболевания (симптомы, обострения, реакция на терапию, скорость прогрессирования или смерть)», которые описывают различия между больными с ХОБЛ и связаны с клинически значимыми исходами. Другими словами, предполагалось, что фенотипы ХОБЛ должны иметь реальную прогностическую ценность, т. е. пациенты, отнесенные к определенному фенотипу и демонстрирующие сходные клинические признаки, должны иметь одинаковый профиль терапевтических мероприятий и прогнозируемый ответ на лечение. Практически с этого времени понятие «фенотип» вошло в клиническую практику пульмонологов, занимающихся лечением бронхиальной астмы и ХОБЛ [11, 12]. Различные фенотипы заболевания широко обсуждаются при системной склеродермии [13], болезни Бехчета [14], ревматоидном [15] и псориазическом [16] артрите и других ревматических заболеваниях.

В настоящее время исследователи приходят к пониманию необходимости выделения различных фенотипов СКВ, учитывая ее значимую клиническую гетерогенность. При этом спорными остаются вопросы терминологии, так как для обозначения вариантов СКВ используются разные обозначения: «субтип», «эндотип», «фенотип» или «клинико-иммунологический вариант заболевания».

Так, А. Fanouriakis и соавт. [9] предложили деление СКВ на несколько эндотипов в зависимости от прогноза и подходов к лечению: дебют в детском возрасте, орган-доминирующая СКВ (с поражением кожи, суставов, почек, неврологическими, гематологическими нарушениями), СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС) и СКВ с синдромом Шёгрена. Это кажется вполне обоснованным, учитывая широту обсуждения в литературе проблем волчаночного нефрита (ВН), СКВ в сочетании с АФС или синдромом Шёгрена и с дебютом до 18 лет.

По нашему мнению, оптимальным является использование термина «фенотип», поскольку он неоднократно обсуждался в русскоязычной литературе при других заболеваниях [11, 12]. Поэтому на этапе планирования работы было сформулировано понятие «клинико-иммунологический вариант» (фенотип) СКВ – совокупность характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, а также ответа на ту или иную терапию и прогноза.

До настоящего времени в Российской Федерации исследований, посвященных группировке признаков СКВ в определенные фенотипы заболеваний, не проводилось.

Цель настоящей работы – выделение клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ с использованием кластерного анализа.

Пациенты и методы. С 2013 по 2020 г. в исследование было включено 400 пациентов с достоверной СКВ согласно классификационным критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г., находившихся на стационарном обследовании и лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В. А. Насоновой). Условием для установления диагноза СКВ являлось наличие как минимум 4 критериев, с обязательным присутствием 1 клинического и 1 иммунологического критерия, что исключало возможность диагностических ошибок. Пациенты были преимущественно женского пола (соотношение мужчин и женщин – 1:10), молодого возраста ($34,2 \pm 11,5$ года), со средней длительностью болезни 6 [3; 12] лет (табл. 1). У 98 (25%) больных дебют СКВ приходился на возраст до 18 лет.

Всем пациентам выполнялось стандартное обследование с оценкой активности заболевания по SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index) и индекса по-

вреждения (ИП) SLICC, иммунологических показателей, включая определение антинуклеарного фактора (АНФ) с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием Her2-клеток человека, антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), Sm-антигену, SS-A/Ro и SS-B/La, кардиолипинам (аКЛ) и β_2 -гликопротеину 1 ($\alpha\beta_2$ ГП₁), волчаночного антикоагулянта (ВА), уровня ревматоидного фактора (РФ) IgM, С3- и С4-компонентов комплемента. Проводилась диагностика гемолитической анемии с постановкой теста Кумбса, учитывались изменения в общем анализе крови и мочи.

Статистический анализ осуществлялся с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении вычисляли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, — медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]).

С целью классификации признаков и выделения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ был выполнен кластерный анализ и построена дендрограмма (древовидная диаграмма).

В качестве консультанта по статистической обработке данных исследования привлекался старший научный сотрудник учебно-методического отдела с центром информационных технологий НИИР им. В.А. Насоновой к.ф.-м.н. С.И. Глухова.

Дизайн исследования и используемые методы обследования были одобрены локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой в 2012 г. (протокол № 17 от 06.06 2012 г.).

Результаты. Из 400 пациентов с СКВ у 192 (48%) был установлен диагноз ВН на основании критериев ACR (American College of Rheumatology) 2004 г. [17]. У 82 (43%) больных данный диагноз был подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов почек. У остальных 208 (52%) пациентов заболевание протекало без поражения почек, чаще всего с рецидивирующим кожно-суставным синдромом, гематологическими и иммунологическими нарушениями. Характеристика клинических проявлений, а также лабораторных и иммунологических изменений у больных СКВ представлена в табл. 2.

У 48 (12%) пациентов был диагностирован АФС согласно международным (Сиднейским) диагностическим критериям [18]. На рис. 1 представлены большие и малые признаки АФС, которые выявлялись у этой группы больных.

У 44 (11%) пациентов с СКВ имелся синдром Шёгрена, который был диагностирован на основании отечественных критериев (НИИР, 2001 г.) [1]. Показаниями для обследования с целью исключения синдрома Шёгрена были: жалобы на сухость во рту и/или в глазах, гиполакримию, и/или рецидивирующий паротит в анамнезе, и/или наличие позитивного

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с СКВ (n=400)
Table 1. General characteristics of patients with SLE (n=400)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	37 (9)
Женский пол, n (%)	363 (91)
Мужчины:женщины	1:10
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	34,2 \pm 11,5
Возраст начала заболевания, годы, $M \pm \sigma$	25,8 \pm 11,0
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 12]
Длительность болезни до установления диагноза, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [4; 36]
SLEDAI-2K, баллы, $M \pm \sigma$	9,4 \pm 8,1
ИП SLICC, баллы, $M \pm \sigma$	1,6 \pm 1,2
ИП SLICC ≥ 1 , n (%)	223 (56)
Число больных с АФС, n (%)	48 (12)
Число больных с синдромом Шёгрена, n (%)	44 (11)
Дебют до 18 лет, n (%)	100 (25)

АНФ, выявление РФ, и/или SS-A/Ro-, и/или SS-B/La-антител. Все больные с подозрением на синдром Шёгрена прошли обязательное офтальмологическое и стоматологическое обследование, в результате которого хронический паренхиматозный сиалоаденит был обнаружен у 40 (90%) пациентов, сухой кератоконъюнктивит — у 24 (55%), сочетание поражения слюнных желез и глаз — у 20 (45%), изолированное поражение слюнных желез — у 20 (45%), изолированное поражение глаз — у 4 (10%).

Терапия СКВ проводилась с учетом активности заболевания и включала назначение глюкокортикоидов (ГК) всем пациентам, а также (с разной частотой) циклофосфана (ЦФ), азатиоприна (АЗА), микофенолата мофетила (ММФ), метотрексата (МТ) и гидроксихлорохина (ГКХ) (табл. 3). По показаниям применяли ритуксимаб (РТМ) и белимуаб (БЛМ) — в 34 и 6% случаев соответственно. Антикоагулянты получали 15% больных в связи с развитием тромбозов или диагностированным АФС.

Выделение клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) осуществлялось методом построения гипотез, в основе которых лежали известные факторы: клинические проявления СКВ, лабораторные и иммунологические показатели, а также используемые схемы лечения. Высказывалось наиболее вероятное «известное» предположение о том, что имеются различия между больными СКВ с ВН и с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания, между пациентами с СКВ с АФС и без такового, с синдромом Шёгрена и без него, с дебютом до 18 лет и с началом СКВ в более старшем возрасте. В соответствии с этим предположением было выделено **5 клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ:**

1. СКВ в сочетании с АФС.
2. СКВ с дебютом в детском возрасте (до 18 лет).
3. СКВ в сочетании с синдромом Шёгрена.

Таблица 2. Частота клинических и лабораторных признаков СКВ (n=400)
Table 2. Frequency of clinical and laboratory signs of SLE (n=400)

Клинические признаки СКВ	Число больных, n (%)	Лабораторные признаки СКВ	Число больных, n (%)
Фотосенсибилизация	71 (18)	Анемия	195 (49)
Эритема лица («бабочка»)	136 (34)	Лейкопения	175 (44)
Множественные эритематозные высыпания	85 (21)	Тромбоцитопения	114 (29)
Подострая кожная волчанка	12 (3)	ВА	14 (4)
Токсический эпидермальный некролиз	2 (0,5)	Ложноположительная реакция Вассермана	20 (5)
Капиллярит	107 (27)	Антитела к SS-A/Ro	54 (14)
Дискоидные высыпания	19 (5)	Антитела к SS-B/La	26 (7)
Поражение слизистых оболочек	132 (33)	РФ	19 (4)
Алопеция	50 (13)	аКЛ	73 (18)
Синдром Рейно	66 (17)	аβ ₂ ГП ₁	62 (16)
Васкулит	73 (18)	Положительный тест Кумбса	46 (12)
Полиартрит	352 (88)	Антитела к дсДНК	306 (77)
Миозит	23 (6)	Гипокомплементемия	252 (63)
Плеврит	126 (32)		
Перикардит	133 (33)		
Пневмонит	23 (6)		
Эндокардит	25 (7)		
Миокардит	23 (6)		
Гепатит	6 (2)		
Гидроторакс	10 (3)		
Асцит	10 (3)		
Поражение нервной системы	109 (27)		
Нефрит	192 (48)		
Тромбозы	60 (15)		

Примечание. ВА – волчаночный антикоагулянт.

4. СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями.

5. СКВ с развитием ВН.

С целью классификации признаков и определения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания был выполнен кластерный анализ данных 400 больных СКВ, включавших 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров (рис. 2), и построена дендрограмма с вычислением евклидова расстояния по методу Варда (рис. 3).

Последовательность объединения кластеров на дендрограмме, ее визуальный анализ свидетельствуют о том, что выделение 5 кластеров является оптимальным (см. рис. 3).

Первый кластер включает пациентов с СКВ в сочетании с АФС. В него вошли ведущие (объединяющие) клинико-иммунологические признаки АФС: наследственные тром-

бофилии и тромбоз, наличие аКЛ и аβ₂ГП₁, а также основная группа препаратов, используемых для его лечения (антикоагулянты).

Второй кластер объединяет пациентов с дебютом СКВ до 18 лет, у которых в клинической картине преобладали поражение нервной системы, генерализованные эритематозные высыпания, васкулит, капиллярит, алопеция и тромбоцитопения.

Третий кластер сформирован из пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шёгрена и такими клиническими проявлениями, как сухой кератоконъюнктивит и хронический паренхиматозный сиалоаденит, а также специфическими иммунологическими маркерами (РФ, антитела к SS-A/Ro и SS-B/La, Sm-антигену).

Четвертый кластер состоит из больных с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ с клиническими

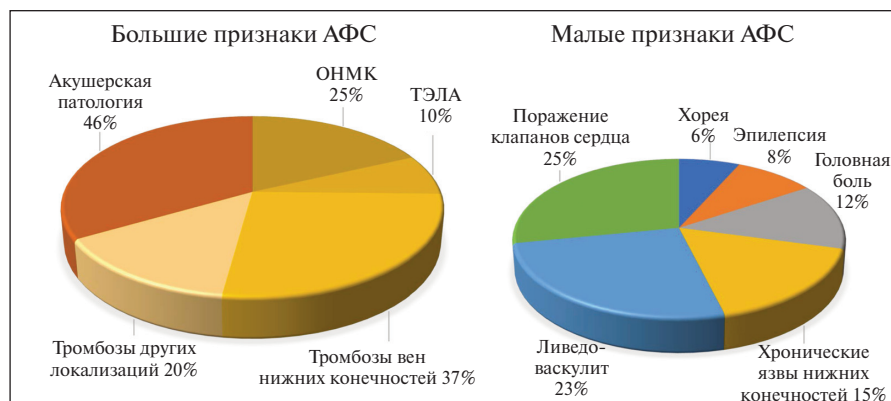


Рис. 1. Частота больших и малых признаков АФС и наследственных тромбофилий у пациентов с СКВ в сочетании с АФС (n=48). ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
Fig. 1. The frequency of major and minor signs of APS and hereditary thrombophilia in patients with SLE in combination with APS (n=48). ОНМК – acute cerebrovascular accident; ТЭЛА – pulmonary embolism

Таблица 3. Терапия СКВ, применяемая в реальной клинической практике (n=400)
Table 3. SLE therapy used in real clinical practice (n=400)

Терапия	Показатель
Длительность терапии ГК, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48 [18; 106]
Средняя доза пероральных ГК, мг, М±σ	17,8±12,0
Доза ГК внутрь при верификации диагноза, мг, М±σ	40,51±19,3
Суммарная доза в/в ГК, мг, М±σ	6921,44±2250,0
Кумулятивная доза ЦФ за период болезни, мг, М±σ	7720,53±5856,3
ЦФ, n (%)	92 (23)
АЗА, n (%)	52 (13)
ММФ, n (%)	72 (18)
МТ, n (%)	56 (14)
ГКХ, n (%)	268 (67)
РТМ, n (%)	136 (34)
БЛМ, n (%)	24 (6)
Антикоагулянты	78 (19)

Примечание. В/в – внутривенное введение.

признаками поражения сердца (эндокардит, миокардит), легких (пневмонит), кожи (дискоидная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, токсический эпидермальный некролиз и фотодерматит), серозитом (асцит, гидроторакс), а также иммунологическими нарушениями (положительный тест Кумбса, ложноположительная реакция Вассермана и наличие ВА).

Пятый кластер включает пациентов с ВН в сочетании со следующими клиническими признаками: анемия, лейкопения, перикардит, плеврит, поражение слизистых оболочек, эритема лица, полиартрит и иммунологическими признаками: антитела к дсДНК и АНФ.

Обсуждение. Проведенное исследование продемонстрировало возможность выделения клинико-иммунологических

вариантов (фенотипов) СКВ, которые отличаются по основным клиническим, лабораторным, иммунологическим признакам и проводимой терапии. Впервые в отечественной литературе с целью максимальной объективизации полученных данных у пациентов с СКВ был использован кластерный анализ, выполненный в соответствии с принципами доказательной медицины. По данным зарубежных авторов, кластерный анализ как визуальный математический инструмент применяется для изучения параметров пациентов с СКВ для выделения субтипов болезни или поиска предикторов вариантов ее течения и исхода. Следует отметить, что первые попытки кластерного анализа признаков СКВ были предприняты еще в 80-х гг. прошлого века. Так, В. Vokemeyer и К. Thiele [19, 20] наблюдали 109 пациентов с СКВ, которые с помощью кластерного анализа были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли больные с высокой активностью СКВ, артериальной гипертензией, тяжелой анемией, язвенным стоматитом, протеинурией и высоким уровнем креатинина. Ко 2-й группе были отнесены пациенты с более мягким течением СКВ, без летальных исходов, без поражения почек, в основном с развитием синдрома Рейно. Это было одно из первых исследований, направленных на выявление разных фенотипов СКВ: с развитием ВН и с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания, существование которых было доказано последующими исследованиями [21, 22].

Результаты настоящего кластерного анализа 400 больных СКВ находят подтверждение в нескольких последних работах. Так, В. Artim-Esen и соавт. [23] представили кластерный анализ данных 852 пациентов с СКВ, в основу которого были положены различия в уровне 7 видов антител: дсДНК, Sm-антигена, RNP, SS-A/Ro, SS-B/La, АКЛ IgG и IgM, ВА. В итоге авторы выделили 5 кластеров. Кластер Sm/RNP ассоциировался с развитием легочной гипертензии и синдрома Рейно. Кластер антител к дсДНК сочетался с ВН. АКЛ/ВА-кластер включал поражение нервной системы, АФС, наличие анемии, тромбоцитопении и характеризовался высоким ИП SLICC. В нашем исследовании были получены сходные данные. Так, в кластер СКВ в сочетании с АФС вошли ведущие клинико-иммунологические признаки АФС: наследственные тромбофилии и тромбоз, наличие аКЛ и аβ₂ГП₁, а также основная группа препаратов, используемых для его лечения (антикоагулянты). На основании многофакторного анализа к этим признакам добавились ВА и ложноположительная реакция Вассермана. Как и в

Клинические проявления СКВ

1. Эритема лица
2. Фотодерматит
3. Генерализованные эритематозные высыпания
4. Подострая кожная красная волчанка
5. Токсический эпидермальный некролиз
6. Капиллярит
7. Дискоидная красная волчанка
8. Поражение слизистых оболочек
9. Алопеция
10. Васкулит
11. Полиартрит
12. Миозит
13. Плеврит
14. Пневмонит
15. Перикардит
16. Эндокардит
17. Миокардит
18. Гидроторакс
19. Асцит
20. Поражение нервной системы
21. Сухой кератоконъюнктивит
22. Паренхиматозный сиалоаденит
23. Тромбоз
24. Наследственные тромбофилии
25. СКВ с нефритом
26. СКВ с внепочечными проявлениями
27. СКВ с АФС
28. СКВ с синдромом Шёгрена
29. Дебют до 18 лет
30. Пол

Лабораторные и иммунологические маркеры СКВ

1. АНФ
2. Антитела к дсДНК
3. Антитела к Sm-антигену
4. ВА
5. Антитела к SS-A/Ro
6. Антитела к SS-B/La
7. РФ
8. АЦЦП
9. Ложноположительная реакция Вассермана
10. АКЛ
11. Аβ₂ГП₁
12. Положительный тест Кумбса
13. Анемия
14. Лимфопения
15. Лейкопения
16. Тромбоцитопения

Препараты, применяемые для лечения СКВ

1. Доза ГК внутрь
2. Доза ГК в дебюте болезни
3. Пульс-терапия
4. ЦФ
5. ММФ
6. АЗА
7. МТ
8. ГКХ
9. РТМ
10. Антикоагулянты

анализ данных 1082 пациентов с СКВ и сформировано 3 кластера (фенотипа) болезни. В первый кластер были включены больные с относительно доброкачественным течением СКВ с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и суставов, во второй – с поражением главным образом почек, легких, тромбоцитопенией и неблагоприятным прогнозом, в третий – с гетерогенными клиническими проявлениями.

Кластерный анализ 45 пациентов с болезнью Шёгрена и 25 больных СКВ в сочетании с синдромом Шёгрена выявил два фенотипа, характеризующихся различными субпопуляциями CD4+ и CD8+ клеток [27]. У пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шёгрена часто обнаруживались РФ, SS-A/Ro, SS-B/La. В нашей работе также был выделен отдельный кластер СКВ с синдромом Шёгрена, в котором признаки СКВ сочетались с сухим кератоконъюнктивитом, хроническим паренхиматозным сиалоаденитом, а также со специфическими иммунологическими маркерами (РФ, антитела к SS-A/Ro и SS-B/La, Sm-антигену). В ранее опубликованных исследованиях мы не обнаружили описания отдельного кластера пациентов с СКВ с дебютом до 18 лет. Однако имеется достаточно большое количество исследований, посвященных особенностям течения СКВ в возрасте до 18 лет. Так, С. Wu и соавт. [28] представили данные проспективного наблюдения 225 больных ювенильной СКВ (юСКВ) и 1759 больных СКВ с

Рис. 2. Параметры пациентов с СКВ, использованные для проведения кластерного анализа (n=400). АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
Fig. 2. Parameters of patients with SLE used for cluster analysis (n=400). ACCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide

предыдущей работе, кластер наших больных с СКВ с ВН включал высокий уровень антител к дсДНК.

По данным кластерного анализа критериевальных признаков ACR у 724 больных СКВ когорты Западной Пенсильвании [24] было выделено три кластера. Первый кластер соответствовал СКВ с ВН и гематологическими нарушениями. Среди больных преобладали лица мужского пола и афроамериканцы. Во второй и третий кластеры вошли пациенты с СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями (эритема лица, фотодерматит и язвенный стоматит). Наши результаты, в которых четко обозначился кластер СКВ с поражением почек и кластер с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания, подтверждают данные, полученные P. Coit и соавт. [24].

Аналогичные результаты продемонстрировали J. Font и соавт. [25] при кластерном анализе клинических и иммунологических признаков СКВ у 600 пациентов. В этом исследовании специфическое поражение кожи при СКВ было связано с позитивными антителами к Sm-антигену; поражение почек – с гемолитической анемией и антителами к дсДНК; поражение ЦНС – с тромбоцитопенией и АКЛ; тромбозы – с АКЛ и ВА. В работе С. То и соавт. [26] проведен кластерный

дебютом в возрасте от 16 до 50 лет. СКВ, возникающая в детском возрасте, характеризовалась острым началом – лихорадкой, поражением кожи, слизистых оболочек и почек, в то время как при дебюте СКВ после 18 лет преобладали миалгии и поражение суставов. Не было выявлено различий между группами по частоте гематологических нарушений, спектру аутоантител и уровню гипокомплементемии. Анализ данных с помощью метода Cox regression позволил установить, что дебют СКВ в детском возрасте является независимым фактором риска развития необратимых повреждений органов. В других исследованиях было показано, что СКВ с началом до 18 лет протекает более агрессивно, чем у взрослых: помимо высокой частоты ВН (от 20 до 80%), уже в первый год болезни отмечается высокий риск развития нейropsychических расстройств (до 95%) и анемии [29, 30]. По данным М.И. Каледы и И.П. Никишиной [30], поражения почек и ЦНС при юСКВ являются основными факторами, влияющими на прогноз и летальность.

A. Hersh и соавт. [31] с помощью многофакторного анализа установили, что юСКВ – независимый фактор риска и предиктор летального исхода. В исследовании М. Holland и соавт. [32] было отмечено, что уже в первые

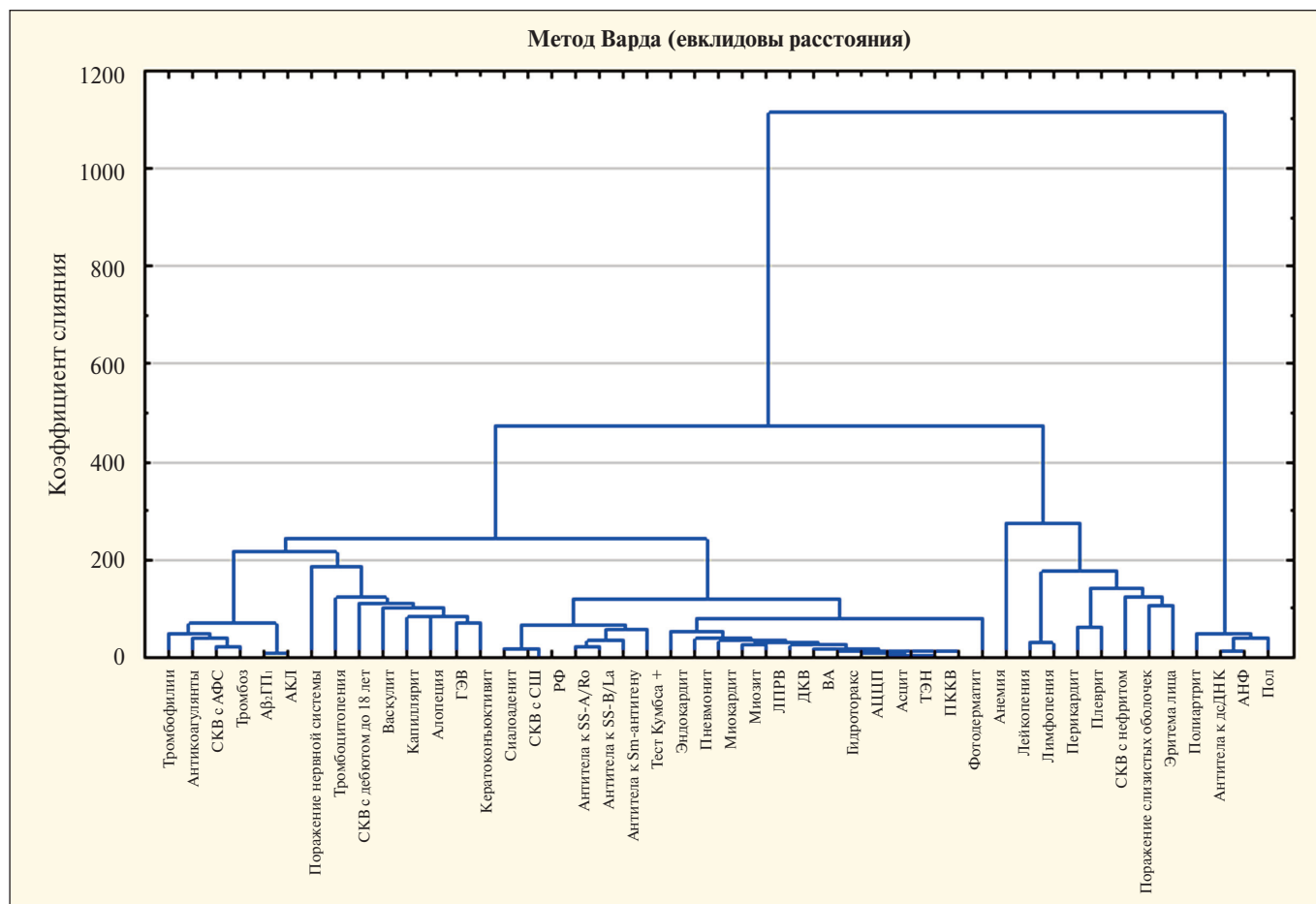


Рис 3. Дендрограмма с построением евклидова расстояния по методу Варда. ГЭВ – генерализованные эритематозные высыпания; СШ – синдром Шёгрена; ЛПРВ – ложноположительная реакция Вассермана; ДКВ – дискоидная красная волчанка; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; ПККВ – подострая кожная красная волчанка

Fig. 3. Dendrogram with the construction of the Euclidean distance using the Ward method. GEV – generalized erythematous rashes; SS – Sjogren's syndrome; LPRV – false positive Wasserman reaction; DLE - discoid lupus erythematosus; TEN – toxic epidermal necrolysis; SCLC – subacute cutaneous lupus erythematosus

2–4 года болезни у 44,2% пациентов имелись повреждения более одного органа. В быстром развитии и накоплении числа таких повреждений у больных юСКВ немаловажную роль играет проводимая терапия, в структуре которой доминируют ГК [33].

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало возможность выделения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ, которые отличаются по ос-

новным клиническим и лабораторным, в том числе иммунологическим, признакам и характеру терапии. Выявление фенотипов СКВ показывает необходимость дальнейшего изучения клинических особенностей заболевания. Отнесение конкретного пациента к определенному фенотипу СКВ позволит обеспечить персонализированный подход к выбору терапии, улучшить ее отдаленные результаты, а также качество жизни и прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 s.]

2. Соловьев СК, Асеева ЕА, Zotkin EG и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218-21. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):218-21. (In Russ.)].

3. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1):5-14. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons of diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):5-14. (In Russ.)].

4. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2344-58. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X.

5. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for syste-

- mic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2332-43. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5. Epub 2019 Jun 6.
6. Jorge A, Lu N, Zhang Y, Rai S, et al. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(2):337-44. doi: 10.1093/rheumatology/keu412.
7. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Recommendations of the international working group and comments of Russian experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(1):9-16. (In Russ.)].
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
9. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272. Epub 2020 Oct 13.
10. Han M, Agusti A, Calverley P, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):598-604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC. Epub 2010 Jun 3.
11. Ненасева НМ. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. Практическая пульмонология. 2014;(2):2-11. [Nenasheva NM. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;(2):2-11. (In Russ.)].
12. Трушенко НВ, Сопова МИ, Сопова ВИ. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких — путь к персонализированной терапии. Практическая пульмонология. 2019;(3):32-9. [Trushenko NV, Sopova MI, Sopova VI. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease — the way to personalized therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;(3):32-9. (In Russ.)].
13. Lazzaroni M, Marasco E, Campochiaro C, et al; EUSTAR co-authors. The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/ScI antibodies: results from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5028-41. doi: 10.1093/rheumatology/keab152.
14. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, et al. Treating the Different Phenotypes of Behcet's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Dec 6; 10:2830. doi: 10.3389/fimmu.2019.02830.
15. Jung S, Park K, Kim K, et al. Clinical phenotype with high risk for initiation of biologic therapy in rheumatoid arthritis: a data-driven cluster analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Nov-Dec;39(6):1282-90. Epub 2021 Feb 9.
16. FitzGerald O, Haroon M, Giles J, et al. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 7;17(1):115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
17. Dooley M, Aranow C, Ginzler E. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):857-60. doi: 10.1191/0961203304lu2023oa.
18. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
19. Bokemeyer B, Thiele K. Cluster analysis of the classification of disseminated lupus erythematosus. *Z Rheumatol*. 1984 Sep-Oct; 43(5):462-74.
20. Bokemeyer B, Thiele K. Cluster analysis of 109 patients with systemic lupus erythematosus. *Klin Wochenschr*. 1985 Jan 15;63(2):79-83. doi: 10.1007/BF01733072.
21. Stenszky V, Kozma L, Szegedi G, et al. Heterogeneity of systemic lupus erythematosus elucidated by cluster analysis. The influence of HLA. *J Immunogenet*. 1986 Aug; 13(4):327-40. doi: 10.1111/j.1744-313x.1986.tb01117.x.
22. Sedzimirska M, Jacak A, Laba C, et al. Variants of SLE — a statistical approach for discrimination of a group of SLE cases into different subgroups sharing symptomatology. A pilot study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1991;39(4):397-404.
23. Artim-Esen B, Cene E, Sahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol*. 2014 Jul; 41(7):1304-10. doi: 10.3899/jrheum.130984. Epub 2014 May 15.
24. Coit P, Ruffalo L, Sawalha A. Clinical subgroup clustering analysis in a systemic lupus erythematosus cohort from Western Pennsylvania. *Eur J Rheumatol*. 2022 Jan;9(1):3-7. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.21225.
25. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):217-30. doi: 10.1053/s0049-0172(03)00133-1.
26. To C, Mok C, Tang S, et al. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus*. 2009 Dec;18(14):1267-75. doi: 10.1177/0961203309345767. Epub 2009 Oct 27.
27. Martin-Gutierrez L, Peng J, Thompson N, et al. Stratification of Patients With Sjögren's Syndrome and Patients With Systemic Lupus Erythematosus According to Two Shared Immune Cell Signatures, With Potential Therapeutic Implications. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Sep;73(9):1626-37. doi: 10.1002/art.41708. Epub 2021 Aug 6.
28. Wu C, Li C, Wu Q, et al; CSTAR co-authors. Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Registry IX: Clinical Features and Survival of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus in China. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Jun 5;130(11):1276-82. doi: 10.4103/0366-6999.206346.
29. Hiraki L, Feldman C, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012 ;64(8):2669-76. doi: 10.1002/art.34472.
30. Каледа МИ, Никишина ИП. Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):437-42. [Kaleda MI, Nikishina IP. Neuropsychic disorders in systemic lupus erythematosus with juvenile onset. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):437-42. (In Russ.)].
31. Hersh A, Trupin L, Yazdany J, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1152-9. doi: 10.1002/acr.20179.
32. Holland M, Beresford M, Feldman B, et al; PRINTO and PRCSG Investigators. Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1621-9. doi: 10.1002/acr.23531.
33. Heshin-Bekenstein M, Trupin L, Yelin E, et al. Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):267-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.010. Epub 2019 Jun 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.06.2022/28.08.2022/31.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы №FURS-2022-003.

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 scientific topic №FURS-2022-003.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

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

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>