

Динамика индекса повреждения у больных системной склеродермией: ретроспективный анализ за пятилетний период

Петров А.В., Крутиков Е.С., Гаффарова А.С., Петров А.А., Горлов А.А.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea 295006

Контакты:

Андрей Владимирович Петров;
petroff14@yandex.ru

Contact:

Andrei Petrov;
petroff14@yandex.ru

Поступила 20.10.19

Цель исследования — оценка динамики индекса Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI) за пятилетний период у больных системной склеродермией (ССД) в зависимости от клинической формы заболевания и применения низких доз глюкокортикоидов (ГК), метотрексата (МТ) и гидроксихлорохина (ГХ).

Материал и методы. Проведен анализ данных клинического наблюдения за 68 больными ССД с оценкой индекса SCTC-DI в двух временных точках: май — июль 2019 г. и ретроспективно в 2014 г. Изучалась динамика значений индекса у наблюдавшихся больных в зависимости от формы ССД (15 больных с диффузной и 46 — с лимитированной формой) и лечения, применяемого в течение как минимум 36-месячного периода на протяжении 5 лет (низких доз ГК — у 29 больных, МТ — у 18 и ГХ — у 16).

Результаты и обсуждение. У наблюдаемых больных ССД за пятилетний период был отмечен рост среднего значения SCTC-DI с 3,91 до 6,73 и числа больных с SCTC-DI ≥ 1 с 76,4 до 88,2%. Прирост SCTC-DI при диффузной форме ССД был более значительным, чем при лимитированной (его медиана составляла 5,10 [4,34; 6,35] и 2,19 [1,84; 3,06] соответственно; $p < 0,05$). При анализе динамики индекса SCTC-DI было установлено, что у больных, получавших МТ, прирост счета повреждения костно-мышечной системы был меньше, чем у тех, кто его не получал (его медиана составила 0,24 [0,11; 0,33] и 0,63 [0,41; 0,75] соответственно; $p < 0,05$). Прирост счета повреждения сердечно-сосудистой системы на фоне лечения ГХ был менее существенным, чем при отсутствии такой терапии (0,12 [0,05; 0,27] и 0,47 [0,31; 0,56] соответственно; $p < 0,05$). У больных, получавших низкие дозы ГК, прирост счета повреждения желудочно-кишечного тракта был более значительным, чем без гормональной терапии (1,02 [0,87; 1,21] и 0,73 [0,51; 0,83] соответственно; $p < 0,05$).

Заключение В исследовании продемонстрировано повышение значений всех компонентов индекса SCTC-DI, относящихся к поражению различных органов и систем при ССД за пятилетний период. Индекс SCTC-DI представляет собой перспективный инструмент для оценки влияния проводимой терапии на развитие необратимых повреждений органов — мишеней склеродермического процесса.

Ключевые слова: системная склеродермия; индекс повреждения SCTC-DI; метотрексат; глюкокортикоиды; гидроксихлорохин.

Для ссылки: Петров АВ, Крутиков ЕС, Гаффарова АС и др. Динамика индекса повреждения у больных системной склеродермией: ретроспективный анализ за пятилетний период. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):42–47.

DAMAGE INDEX CHANGES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS:

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OVER A FIVE-YEAR PERIOD

Petrov A.V., Krutikov E.S., Gaffarova A.S., Petrov A.A., Gorlov A.A.

Objective: to estimate the changes of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI) over a five-year period in patients with systemic sclerosis (SS) according to the clinical type of the disease and the use of low doses of glucocorticoids (GCs), methotrexate (MTX), and hydroxychloroquine (HCQ).

Subjects and methods. The data of a clinical observation in 68 patients with SSD were analyzed, by estimating the SCTC-DI at two time points: May–July 2019 and retrospectively in 2014. The changes of the index values were studied in the observed patients according to the SS type (diffuse, $n=15$ and limited, $n=46$) and treatment (low doses of GCs, $n=29$, MT, $n=18$ and HCQ, $n=16$) used for at least 36 months within 5 years.

Results and discussion. The observed patients with SS over a five-year period showed increases in the average SCTC-DI from 3.91 to 6.73 and in the number of patients with SCTC-DI ≥ 1 from 76.4 to 88.2%. The increase in SCTC-DI in diffuse SS was more significant than in limited SS (its median was 5.10 [4.34; 6.35] and 2.19 [1.84; 3.06], respectively; $p < 0.05$). Analysis of SCTC-DI dynamics established that in patients treated with MTX, the increase in the score for musculoskeletal system damage was less than in those untreated with this drug (its median was 0.24 [0.11; 0.33] and 0.63 [0.41; 0.75], respectively; $p < 0.05$). The increase in the score for cardiovascular system damage during GC treatment was less significant than without this therapy (0.12 [0.05; 0.27] and 0.47 [0.31; 0.56], respectively; $p < 0.05$). In patients receiving low-dose GCs, the increase in the score for gastrointestinal tract damage was more significant than without such therapy (1.02 [0.87; 1.21] and 0.73 [0.51; 0.83], respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. The investigation demonstrated an increase in the values of all components of the SCTC-DI for damage to various organs and systems in SS over a five-year period. The SCTC-DI is a promising tool for evaluating the impact of ongoing therapy on the development of irreversible damage to the target organs of the SS disease process.

Keywords: systemic sclerosis; SCTC-DI; methotrexate; glucocorticoids; hydroxychloroquine.

For reference: Petrov AV, Krutikov ES, Gaffarova AS, et al. Damage index changes in patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis over a five-year period. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):42–47 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-42-47

Системная склеродермия (ССД) является аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, в патогенезе которого сочетаются микроангиопатия, нарушение иммунитета и избыточное образование коллагена в тканях организма [1]. Течение ССД характеризуется непрерывным прогрессированием и формированием необратимых изменений в сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной системах, почках, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), коже и других системах организма. При этом начальные признаки органических повреждений отмечаются у больных ССД уже в первые годы заболевания [2]. Рекомендованные в настоящее время методы терапии ССД, нацеленные на сдерживание аутоиммунного процесса, улучшение микроциркуляции и замедление прогрессирования системного фиброза, продемонстрировали свою эффективность в отношении отдельных проявлений заболевания [3–5]. В то же время не было проведено исследований, комплексно оценивающих влияние применяемых в лечении ССД препаратов на прогрессирование необратимых органических повреждений в целом, в связи с отсутствием до последнего времени разработанной общепринятой системы их количественной оценки.

В 2019 г. были опубликованы данные о создании и валидации индекса мультиорганного повреждения Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI), состоящего из 23 параметров оценки характерных для ССД изменений костно-мышечной системы, кожи, ЖКТ, дыхательной и сердечно-сосудистой систем и почек [6]. Изучение динамики индекса SCTC-DI в различных когортах больных ССД представляет значительный интерес как в отношении комплексной оценки влияния терапии на прогрессирование органических изменений, так и для оценки особенностей течения заболевания у больных, имеющих различия по гендерным, этническим, географическим и другим факторам.

Цель исследования — оценить динамику индекса SCTC-DI за пятилетний период у больных ССД в зависимости от клинической формы заболевания и применения глюкокортикоидов (ГК), метотрексата (МТ) и гидроксихлорохина (ГХ).

Таблица 1 Индекс SCTC-DI

Элемент	Оценка
Костно-мышечная система и кожа	
• Контрактура мелких суставов пальцев кистей*	2
• Контрактура крупных суставов (в первую очередь коленных и локтевых; определяется как контрактура любой степени выраженности с невозможностью привести сустав в анатомически нейтральное положение)*	2
• Симптомы, характерные для сухого синдрома: наличие ксерофтальмии и/или ксеростомии, требующих ежедневного применения с лечебной целью увлажняющих глазных капель, заменителей слюны и т. п.*	3
• Проксимальная мышечная слабость, определяемая клинически как затруднение отведения в плечевых суставах и/или сгибания в тазобедренных и коленных суставах менее чем 5/5 (не обусловленная контрактурой сустава или болью)*	3
• Кальциноз, осложненный инфекцией или требующий хирургического лечения	4
Сосудистая система	
• Дигитальные язвы, определяемые как потеря целостности эпидермиса, кожи и/или подкожных тканей, расположенные дистальнее проксимальных межфаланговых суставов кистей или стоп, не связанные с предшествующей травмой и устойчивые к терапии*	2
• Добавить 1 балл, если требуется хирургическая ампутация или произошла аутоампутация	1
ЖКТ	
• Нарушение моторики пищевода или дистальная дисфагия, устойчивая к терапии, при исключении других органических причин (стриктуры или опухоли пищевода) при эндоскопии	1
• Стриктура пищевода, подтвержденная эндоскопическим исследованием или рентгенографией с контрастированием пищевода	1
• Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога), подтвержденной при эндоскопическом исследовании и устойчивой к терапии ингибиторами протонной помпы*	1
• Расширение сосудов антрального отдела желудка, подтвержденное при эндоскопическом исследовании	2
• Псевдообструкция, проявляющаяся такими симптомами, как рвота и запор с дилатацией тонкой и толстой кишки, которые обнаружены с помощью инструментальных методов визуализации	3
• Индекс массы тела $<18,5 \text{ кг/м}^2$ или снижение массы тела более чем на 10% за последние 12 мес	2
Дыхательная система	
• Интерстициальная болезнь легких средней или тяжелой степени с поражением $>20\%$ паренхимы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения	2
• Добавить 4 балла при снижении жизненной емкости легких $<70\%$ при спирографии (не связанном со слабостью дыхательных мышц)*	4
• Зависимость от применения кислородных аппаратов в домашних условиях	5
Сердечно-сосудистая система	
• Легочная артериальная гипертензия (определяемая как повышение среднего артериального давления в легочной артерии $>25 \text{ мм рт. ст.}$ в покое и давление заклинивания в легочной артерии $<15 \text{ мм рт. ст.}$ при катетеризации правых отделов сердца)	2
• Добавить 5 баллов при наличии недостаточности правого желудочка средней или тяжелой степени по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) при исследовании функции правого желудочка опытным специалистом	5
• Миокардиопатия, обусловленная ССД и проявляющаяся клинически, например, синкопальными состояниями вследствие нарушений проводимости, аритмиями, требующими проведения дефибрилляции, блокада, требующая установки искусственного водителя ритма или абляции, систолическая или диастолическая дисфункция миокарда по данным трансторакальной ЭхоКГ	3
• Наличие перикардального выпота средней или тяжелой степени с толщиной столба жидкости $>1 \text{ см}$ по данным трансторакальной ЭхоКГ*	1
Почки	
• Склеродермический почечный криз (СПК) в анамнезе, как гипертензивный, так и нормотензивный, соответствующий определению исследователей международного исследования ренальных кризов [8]	3
• Добавить 1 балл при наличии хронической ренальной дисфункции со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) $<45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, обусловленной ранее перенесенной острой склеродермической почкой или другими патологическими состояниями, ассоциированными с ССД	1
• Добавить 2 балла, если ранее перенесенный СПК привел к развитию хронической болезни почек V стадии, требующей гемодиализа или другой заместительной терапии	2
Общая максимальная сумма баллов	55

Примечание. * — элемент должен сохраняться не менее 6 мес.

Материал и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ данных обследования 68 больных с диагнозом ССД, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [7]. Они были включены в регистр больных ССД ревматологической клиники ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» и наблюдались с 2013 по 2019 г. В этой группе было 66 женщин и двое мужчин, медиана возраста составляла 54,2 [42,1; 67,2] года, а длительности заболевания — 313,6 [127,5; 684,7] мес. Длительность заболевания рассчитывалась от времени появления первого не-Рейно симптома. Индекс SCTC-DI (табл. 1) определялся дважды: в период с мая по июль 2019 г. и ретроспективно по данным за 2014 г.

Все наблюдавшиеся больные проходили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, определение суточной экскреции белка, СКФ, С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на HEp2-клеточной линии, антител к двуспираль-

ной ДНК, рибонуклеопротеину (РНП), Sm-, SSA-, SSB-антигенам, антицентромерным антител (АЦА) и антител к топоизомеразе-1 (Scl-70), электрокардиографию, спирографию, рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (по показаниям), ЭхоКГ, фиброзофагогастродуоденоскопию, рентгенографию пищевода с контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и сосудов и по показаниям — компьютерную и магнитно-резонансную томографию (КТ и МРТ).

У 15 больных была диагностирована диффузная, у 46 — лимитированная, у 7 — перекрестная форма ССД. Клиническая симптоматика представлена в табл. 2.

При иммунологическом исследовании АНФ определялся у 30 (44,1%) больных, АЦА — у 19 (27,9%), антитела к Scl-70 — у 14 (20,6%), антитела к РНП — у 4 (5,9%), к Sm — у 2 (2,9%), SSA — у 3 (4,4%), SSB — у 2 (2,9%).

Пятьдесят пациентов (73,5%) получали ГК. В течение пятилетнего периода 42 из них (61,8%) принимали ГК в дозе >10 мг/сут в пересчете на преднизолон, 5 (7,4%)

больных большую часть времени принимали >10 мг/сут. Многие пациенты получали иммуносупрессивные препараты. За период наблюдения суммарно в течение более чем 3 лет 18 (26,4%) больных принимали МТ в дозе 10–15 мг/нед, 16 (23,5%) — ГХ по 200 мг/сут, 5 (7,4%) — азатиоприн (АЗА) по 50–100 мг/сут. Внутривенные болюсные введения циклофосфамида (от 2 до 6) за период наблюдения были проведены трем больным (4,4%) с интерстициальной болезнью легких.

Статистическая обработка проводилась с применением компьютерных программ Microsoft Office Excel и MedStat. Определение соответствия распределения показателей нормальному закону производилась по величине асимметрии и эксцесса и критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее (М) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отлич-

Таблица 2 Частота клинических проявлений ССД у наблюдавшихся больных, n (%)

Клинический симптом/синдром	2014 г.	2019 г.
Проксимальная склеродермия	13 (19,1)	11 (16,2)
Склеродактилия	28 (41,1)	39 (57,4)
Дигитальные язвы / рубцы кончиков пальцев	12 (17,6)	16 (23,5)
Синдром Рейно	68 (100,0)	68 (100,0)
Телеангиэктазии	25 (36,8)	32 (47,1)
Интерстициальная болезнь легких	31 (45,6)	41 (60,3)
Дыхательная недостаточность	19 (27,9)	23 (33,8)
Легочная артериальная гипертензия	1 (1,5)	3 (4,4)
Эзофагопатия	38 (55,9)	52 (76,5)
Артрит/артралгии	54 (79,4)	63 (92,6)
Перикардит	3 (4,4)	2 (2,9)
Аритмии	4 (5,9)	10 (14,7)
Клапанная болезнь сердца	6 (8,8)	11 (16,2)
Хроническая сердечная недостаточность	5 (7,4)	7 (10,3)
Склеродермический почечный криз в анамнезе	1 (1,5)	2 (2,9)
Хроническая почечная недостаточность	2 (2,9)	4 (5,9)

Таблица 3 Динамика индекса SCTC-DI и его компонентов у больных ССД за пятилетний период

Система органов	2014 г		2019 г	
	счет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	доля больных с изменениями, %	счет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	доля больных с изменениями, %
Костно-мышечная система и кожа	1,01 [0,87; 1,09]	35,3	1,5 [1,32; 1,78]*	52,9
Периферические сосуды	0,29 [0,17; 0,42]	14,7	0,51 [0,32; 0,71]	25,0
ЖКТ	0,96 [0,82; 1,12]	39,7	1,72 [1,45; 2,05]*	61,8
Дыхательная система	1,05 [0,83; 1,18]	32,4	1,85 [0,87; 1,09]*	57,4
Сердечно-сосудистая система	0,35 [0,23; 0,48]	8,8	0,78 [0,61; 1,01]*	20,6
Почки	0,24 [0,05; 0,37]	14,7	0,34 [0,12; 0,51]	20,6
SCTC-DI	3,91 [2,24; 4,68]	76,4	6,73 [5,79; 7,12]*	88,2

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 4 Динамика индекса SCTC-DI у больных с диффузной и лимитированной формами ССД

Формы ССД	2014 г Прирост показателя к 2019г			
	SCTC-DI, Me [25-й; 75-й перцентили]	доля больных с SCTC-DI ≥ 1 , %	SCTC-DI, Me [25-й; 75-й перцентили]	доля больных, SCTC-DI ≥ 1 , %
Диффузная (n=15)	6,6 [4,87; 7,97]	86,6	5,10 [4,34; 6,35]*	13,4
Лимитированная (n=46)	2,98 [2,12; 3,65]	73,9	2,19 [1,84; 3,06]*	10,9
Все больные ССД (n=68)	3,91 [2,24; 4,68]	76,4	2,82 [2,05; 3,98]	11,8

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении больных с диффузной и лимитированной формами.

ном от нормального, определяли медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении параметрических показателей применяли t-критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовался критерий Вилкоксона. Анализ качественных признаков производили с применением χ^2 (критерий Пирсона). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За пятилетний период был отмечен рост числа больных с индексом SCTC-DI ≥ 1 с 76,4 до 88,2%. Этот рост наблюдался при оценке всех систем органов, входящих в индекс. Также определялось повышение счета патологических изменений в костно-мышечной системе, дыхательной системе, ЖКТ и сердечно-сосудистой системе (табл. 3). Медиана индекса SCTC-DI увеличилась за время наблюдения с 3,91 [2,24; 4,68] до 6,73 [5,79; 7,12].

При проведении сравнительного анализа динамики индекса SCTC-DI (табл. 4) было установлено, что его прирост повреждения у больных с диффузной формой был выше, чем при лимитированной форме ССД. За пятилетний период у всех больных с диффузной формой наблюдались те или иные клинические признаки органых повреждений (SCTC-DI ≥ 1).

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ динамики значений индекса SCTC-DI в зависимости от применения некоторых антиревматических препаратов. Достаточное для статистического анализа число больных оказалось только в группах пациентов, принимавших МТ, ГХ и ГК в низких дозах. Для сравнительного анализа в группы ГХ и МТ включались только те больные, в лечении которых эти препараты использовались непрерывно не менее 36 мес за пятилетний период. Как следует из дан-

ных, представленных в табл. 5, у больных, принимавших и не принимавших ГХ, отсутствовали различия в динамике всех элементов индекса SCTC-DI, за исключением более низких значений прироста счета повреждения сердечно-сосудистой системы в группе пациентов, принимавших ГХ. На фоне лечения МТ был зафиксирован меньший прирост счета повреждения костно-мышечной системы и кожи при отсутствии различий в динамике счета SCTC-DI повреждения других систем органов и суммарного значения индекса.

В табл. 6 представлена динамика SCTC-DI у больных лимитированной формой ССД, принимавших ГК в дозе ≤ 10 мг/сут (n=29) и не принимавших ГК (n=17). На фоне лечения ГК наблюдался больший прирост счета повреждения ЖКТ. Динамика остальных компонентов индекса в этих группах существенно не различалась. В анализ не включались больные с диффузной и перекрестной формами ССД, поскольку все они получали ГК, а у некоторых из них доза ГК превышала 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон).

Обсуждение

В настоящем исследовании изучалось прогрессирование необратимых органых изменений у больных ССД Крымского региона, наблюдавшихся в течение пятилетнего периода практически врачами ревматологами амбулаторного и стационарного звена. Для оценки степени повреждения органов и систем организма был использован индекс SCTC-DI, разработанный рабочей группой Консорциума экспертов по клиническим исследованиям при ССД и валидированный по данным проспективного наблюдения за 1568 пациентами из австралийской когорты больных ССД [6].

Таблица 5 Увеличение счета по SCTC-DI у больных ССД за пятилетний период, Me [25-й; 75-й перцентили]

Система органов	Больные, принимавшие ГХ (n=16)	Больные, не принимавшие ГХ (n=39)	Больные, принимавшие МТ (n=18)	Больные, не принимавшие МТ (n=42)
Костно-мышечная система и кожа	0,42 [0,30; 0,61]	0,45 [0,27; 0,59]	0,24 [0,11; 0,33]	0,63 [0,41; 0,75]*
Периферические сосуды	0,22 [0,12; 0,40]	0,28 [0,15; 0,45]	0,32 [0,22; 0,45]	0,38 [0,22; 0,47]
ЖКТ	0,67 [0,56; 0,92]	0,99 [0,62; 1,11]	1,02 [0,61; 1,23]	0,69 [0,52; 0,91]
Дыхательная система	0,67 [0,53; 0,83]	0,93 [0,76; 1,09]	1,05 [0,88; 1,26]	0,74 [0,56; 0,98]
Сердечно-сосудистая система	0,12 [0,05; 0,27]	0,47 [0,31; 0,56]*	0,29 [0,18; 0,4]	0,41 [0,26; 0,55]
Почки	0,12 [0,03; 0,23]	0,11 [0,03; 0,27]	0,09 [0,05; 0,28]	0,11 [0,04; 0,23]
Общая сумма	2,76 [2,20; 3,27]	3,12 [2,74; 3,71]	2,59 [1,99; 3,68]	3,17 [2,46; 4,02]

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении больных, получавших и не получавших препарат.

Таблица 6 Динамика индекса SCTC-DI у больных лимитированной формой ССД, получавших ГК, за пятилетний период, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Система органов	Прирост счета	
	больные, принимавшие ГК (n=29)	больные, не принимавшие ГК (n=17)
Костно-мышечная система и кожа	0,37 [0,22; 0,56]	0,55 [0,37; 0,72]
Периферические сосуды	0,31 [0,24; 0,39]	0,40 [0,32; 0,49]
ЖКТ	1,02 [0,87; 1,21]*	0,73 [0,51; 0,83]*
Дыхательная система	0,69 [0,58; 0,88]	0,89 [0,71; 1,13]
Сердечно-сосудистая система	0,41 [0,27; 0,50]	0,29 [0,19; 0,43]
Почки	0,14 [0,04; 0,20]	0,10 [0,03; 0,17]
SCTC-DI	2,86 [2,20; 4,18]	2,91 [2,02; 4,28]

Примечание. * – $p < 0,05$.

Динамика SCTC-DI у наших больных ССД свидетельствует о непрерывной кумуляции у них структурных повреждений во всех оцениваемых системах органов. Число больных с впервые возникшими органными изменениями увеличилось на 11,8% в течение пяти лет. Этот прирост был связан в основном с поражением дыхательной системы и ЖКТ. Он демонстрирует, с одной стороны, наибольший темп накопления клинических изменений вследствие избыточного фиброза и микроангиопатии именно в этих системах и согласуется с данными изучения темпа снижения функции легких в регистре EUSTAR [9] и прогрессирования интерстициальной болезни легких по данным КТ органов грудной клетки высокого разрешения в исследовании О.Б. Овсянниковой и соавт. (2016) [10], а с другой – возможно, большую чувствительность элементов индекса SCTC-DI, относящихся к оценке дыхательной системы и ЖКТ. В то же время наименьшие изменения были отмечены в элементах SCTC-DI, относящихся к оценке патологических изменений почек и периферических сосудов (последствий синдрома Рейно).

Учитывая выраженную клиническую гетерогенность и многообразие механизмов патогенеза ССД, большой интерес может представлять использование SCTC-DI для оценки эффективности лечения [6], поскольку он позволяет изучать влияние препарата не только на наиболее активные проявления ССД, но и на темп прогрессирования патологических изменений во многих системах органов. Так, рекомендации по применению МТ в лечении ССД основаны на исследованиях, продемонстрировавших улучшение кожного счета у больных ССД [11–13]. В то же время длительные исследования влияния этого препарата на прогрессирование патологических изменений в других органах и системах при ССД отсутствуют. У наших пациентов с ССД, которые принимали его в течение как минимум 36 мес за пять последовательных лет, было отмечено замедление темпа формирования необратимых повреждений костно-мышечной системы и кожи, по сравнению с больными, не принимавшими МТ. При этом темп накопления необратимых повреждений других систем и органов этих групп не различался. Определенный интерес представляют данные об отсутствии прогрессирования патологических изменений ЖКТ и дыхательной системы у пациентов, принимавших МТ, хотя для корректной оценки переносимости этого препарата и его влияния на развитие необратимых повреждений дыхательной системы, ЖКТ и почек

требуются исследования с участием большего числа пациентов.

Особенностью популяции наблюдавшихся больных ССД стало достаточно частое применение ГК (23,5%), который не имеет доказательной базы для назначения в качестве препарата для лечения ССД [3, 4]. Его получали в основном больные с перекрестной и лимитированной формами ССД при плохой переносимости МТ. При оценке динамики различных элементов индекса SCTC-DI у больных, принимавших ГК, по сравнению с остальными пациентами отмечалось менее существенное увеличение счета изменений сердечно-сосудистой системы, что было

связано с уменьшением числа новых случаев аритмий, систолической и диастолической дисфункции миокарда. На частоту и степень выраженности патологических изменений в других системах и органах ГК влияния не оказал. Возможность кардиопротективного действия ГК отмечалась также при его использовании у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом [14, 15].

Следует отметить, что в данном исследовании значительная часть больных (73,5%) принимали низкие дозы ГК. Это во многом было связано с превалированием пациентов, наблюдавшихся в стационарных условиях, а значит, имевших более активное течение заболевания. У больных лимитированной формой ССД длительный прием ГК не сопровождался снижением темпа прогрессирования необратимых изменений. Более того, у больных, принимавших ГК, за пятилетний период отмечалось увеличение индекса SCTC-DI, связанное с повышением счета изменений ЖКТ. Хотя сравниваемые группы больных не были однородными по факторам, влияющим на прогрессирование лимитированной формы ССД, в исследовании не было получено данных о позитивном влиянии ГК на течение заболевания, что является аргументом против их длительного применения в лечении лимитированной ССД.

Использование индекса SCTC-DI для оценки прогрессирования необратимых структурных повреждений при ССД позволяет сравнить течение болезни в разных регионах, увидеть различия в эффективности терапевтических подходов и может способствовать оптимизации терапии в соответствии с российскими и международными рекомендациями по ведению больных ССД. Валидированный в 2019 г. индекс SCTC-DI представляет собой перспективный инструмент для оценки влияния различных методов лечения ССД на развитие необратимых повреждений органов – мишеней склеродермического процесса.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265-73 [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
2. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2017;69:1067-77. doi: 10.1002/art.40027
3. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
5. Khanna D, Distler JHW, Sandner P, et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1:186-93. doi: 10.5301/jsrd.5000207
6. Ferdowsi N, Huq M, Stevens W, et al. Development and validation of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI): a novel instrument to quantify organ damage in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:807-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214764
7. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2737-47.
8. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100:485-94.
9. Wu W, Jordan S, Graf N; EUSTAR Collaborators, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:648-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213455
10. Овсянникова ОБ, Ананьева ЛП, Лесняк ВН и др. Динамические изменения индекса активности и суммарного индекса тяжести у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких за 5-летний период наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):312-7 [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Lesnyak VN, et al. Changes of activity index and total severity index in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease over a 5-year follow-up period. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):312-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-312-317
11. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364-72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364
12. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1351-8. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I
13. Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36:323-9. doi: 10.3899/jrheum.071169
14. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168-72. doi: 10.1136/ard.2006.068676
15. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 4;5(1):e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867