

Ассоциации дигитальной ишемии и тяжести интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией: данные 5-летнего наблюдения

О.Б. Овсянникова, О.А. Конева, Л.П. Ананьева, Л.А. Гарзанова, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, Р.У. Шаяхметова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Овсянникова Ольга Борисовна,
sorry_84@mail.ru
Contacts:
Olga Ovsyannikova,
sorry_84@mail.ru

Поступила 20.12.2021
Принята 27.06.2022

Введение. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) у пациентов с системной склеродермией (ССД) является наряду с легочной гипертензией одной из ведущих причин смерти. Однако предикторы плохого прогноза заболевания у таких больных изучены пока недостаточно.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между дигитальной ишемией (ДИ), течением интерстициального заболевания легких и динамикой показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ) у пациентов с системной склеродермией за 5-летний период.

Методы. В исследование включено 77 пациентов с достоверным диагнозом ССД и ИЗЛ (возраст на момент включения составил в среднем $46 \pm 13,2$ года; давность заболевания от первого не-Рейно-синдрома — $7,4 \pm 6,6$ года; 69% пациентов с лимитированной формой ССД; 93% женщин). Средняя длительность наблюдения составила $58,9 \pm 11,3$ месяца. На основании данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки пациенты были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 16 больных с положительной динамикой; во 2-ю группу — 39 без динамики, в 3-ю группу — 22 с отрицательной динамикой по МСКТ. Всем пациентам были проведены функциональные легочные тесты (ФЛТ). Определялись форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких (ДСЛ).

Результаты. За период наблюдения дигитальная ишемия (ДИ; рубчики, язвочки и некрозы) выявлена у 27 (35%) пациентов с ССД и ИПЛ. Самое большое количество пациентов с ДИ было во 2-й и 3-й группах — 14 и 9 пациентов соответственно.

У всех пациентов без ДИ ($n=54$) ФЖЕЛ за 5 лет статистически значительно увеличилась: в среднем — с $88,5 \pm 19$ до $96 \pm 23\%$ ($p < 0,05$); в 1-й группе — с $92 \pm 20,5$ до $106 \pm 19\%$ ($p < 0,05$); во 2-й группе — с 87 ± 18 до $94 \pm 23,5\%$ ($p < 0,05$). ФЖЕЛ у пациентов с ДИ существенно не менялась и составляла в среднем 88 ± 14 и $86 \pm 16\%$ соответственно ($p > 0,05$); в 3-й группе она имела тенденцию к снижению (с $83 \pm 12,5$ до $74 \pm 13\%$), но эти различия не достигали статистической значимости. За 5-летний период наблюдения ДСЛ снизилась у всех пациентов независимо от наличия ДИ. Однако в 1-й группе это снижение было незначительным. Во 2-й группе у пациентов без ДИ ($n=24$) ДСЛ снизилась в среднем с 65 ± 16 до $60 \pm 11\%$ ($p < 0,05$), у пациентов с ДИ ($n=14$) — с 61 ± 15 до $57 \pm 14\%$ ($p < 0,05$); в группе 3 у пациентов без ДИ ($n=13$) — с 55 ± 15 до $48 \pm 15\%$ ($p < 0,05$), у пациентов с ДИ ($n=9$) — с 50 ± 20 до $44,5 \pm 15\%$ ($p < 0,05$). **Заключение.** У пациентов без ДИ за 5-летний период наблюдения ФЖЕЛ статистически значимо увеличилась. Самые низкие значения ФЖЕЛ и ДСЛ как на момент включения в исследование, так и в конце наблюдения были выявлены в группе с отрицательной динамикой ИЗЛ по данным МСКТ.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное заболевания легких, дигитальная ишемия

Для цитирования: Овсянникова ОВ, Конева ОА, Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Шаяхметова РУ. Ассоциации дигитальной ишемии и тяжести интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией: данные 5-летнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):450–454.

RELATIONSHIP BETWEEN DIGITAL ULCERS AND SEVERITY OF LUNG FUNCTION TEST IN SYSTEMIC SCLEROSIS OVER A FIVE-YEAR PERIOD

Olga B. Ovsyannikova, Olga A. Koneva, Lidiya P. Ananieva, Lyudmila A. Garzanova, Mayya N. Srarovoytova, Oxana V. Desinova, Rushana U. Shayakhmetova

Background. Systemic sclerosis-related interstitial lung disease (SSc-ILD) is the leading cause of death in SSc. Predictors of the outcomes of ILD in SSc are under investigation.

Objective — to assess association of the digital ulcers with dynamics of forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity for carbon monoxide (DLco) in patients with SSc-ILD.

Methods. It was a longitudinal study involving 77 pts with SSc-ILD (mean age was 46 ± 13.2 ; 69% have limited subset of the disease; 93% were female). The mean duration of follow up was 58.9 ± 11.3 months. At the end of the study a number of pts with digital ulcers (DUs) was 27 (35%). Additionally 77 pts with SSc-ILD were investigated with HRCT and were divided into 3 groups; The group 1 (16 pts) with improvement; group 2 (39 pts) without any changes and group 3 (22 pts) with worsening of fibrosis. PFT (measurement of forced vital capacity (FVC) and diffusion lung capacity (DLco)) were made.

Results. 27 (35%) pts with SSc-ILD had DUs at the end of the study. The most pts with DUs was in groups 2 and 3 (14 and 9) accordingly at the end of the study. After 5 years of follow up FVC increased significantly in all pts without DUs ($n=54$) from 88.5 ± 19 to $96 \pm 23\%$ ($p < 0.05$); in group 1 — from 92 ± 20.5 to $106 \pm 19\%$ ($p < 0.05$); in group 2 — from 87 ± 18 to $94 \pm 23.5\%$ ($p < 0.05$) and only in group 3 FVC was stable (88 ± 22 and $87 \pm 24.5\%$) ($p > 0.05$). The mean value of FVC in all pts with DUs didn't change (88 ± 14 and $86 \pm 16\%$; $p > 0.05$) with tendency to decreasing in group 3 (from 83 ± 12.5 to $74 \pm 13\%$; $p > 0.05$). After 5 years of follow up DLco declined significantly in all pts with or without DUs, however in the 1st group decline of DLco wasn't significant. The decreasing of DLCO was more prominent

in group 3 than in group 2. Therefore, in group 2 in patient without DU ($n=24$) — from 65 ± 16 to $60\pm 11\%$ ($p<0.05$) and in patients with DU ($n=14$) DLCO changed from 61 ± 15 to $57\pm 14\%$ ($p<0.05$). In group 3 in patients without DU ($n=13$) DLCO decreased from 55 ± 15 to $48\pm 15\%$ ($p<0.05$) and in patients with DU ($n=9$) — from 50 ± 20 to $44.5\pm 15\%$ ($p<0.05$).

Conclusions. In patients without DUs significant increasing of FVC during 5 years long follow up was observed. The worsening of fibrosis on HRCT in pts with DUs was associated with the lowest value of FVC and DLco at the entry and at the end of the study.

Key words: systemic sclerosis, interstitial lung disease, digital ulcers

For citation: Ovsyannikova OB, Koneva OA, Ananieva LP, Garzanova LA, Srarovoytova MN, Desinova OV, Shayakhmetova RU. Relationship between digital ulcers and severity of lung function test in systemic sclerosis over a five-year period. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):450–454 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-450-454

Введение

Системная склеродермия (ССД), или системный склероз, — аутоиммунное ревматическое прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими проявлениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1].

Плохой прогноз ССД ассоциируется с тяжелой патологией внутренних органов и диффузным поражением кожи; причина смерти в 55% случаев связана со склеродермическим поражением внутренних органов, из них на долю интерстициального заболевания лёгких (ИЗЛ) приходится 19% [2]. Данные функциональных легочных тестов (ФЛТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки имеют большое значение для оценки тяжести ИЗЛ и его динамики. Диффузионная способность легких (ДСЛ) как наиболее ранний функциональный показатель патологии легких начинает снижаться в первую очередь, затем присоединяется ограничение объемов легких, уменьшается форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [3]. ДСЛ, в отличие от ФЖЕЛ, довольно стабильна, поэтому при динамическом наблюдении больных ИЗЛ на более поздних стадиях заболевания ФЖЕЛ более информативна, поскольку она может изменяться как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения [3]. До сих пор имеется недостаточно информации о предикторах плохого прогноза заболевания у пациентов с ССД и ИЗЛ, в связи с чем необходимо продолжить изучение факторов неблагоприятного прогноза при данной форме заболевания. А. Soare и соавт. [4], наблюдавшие в течение 5 лет 68 пациентов с ССД, связывают плохой прогноз заболевания с активными дигитальными язвами (ДЯ) и нарушениями проводимости сердца. S.I. Nihtyanova и соавт. [5] анализировали данные обследования 398 пациентов с ССД, которые наблюдались в течение 15 лет. В этой группе неблагоприятными прогностическими факторами были поздний возраст начала болезни, низкие значения ДСЛ, низкий уровень гемоглобина, высокий уровень креатинина, наличие легочной гипертензии и вовлечение сердца. М. Becker и соавт. [6] считают предикторами неблагоприятного прогноза активные ДЯ, легочный фиброз, мышечную слабость и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ).

ДЯ в анамнезе встречаются примерно у половины пациентов с ССД в самом начале заболевания [7–12]. Они не только приводят к ограничению двигательной функции, но и ухудшают качество жизни пациента [13, 14].

Кроме того, ДЯ в анамнезе являются предикторами более тяжелого течения заболевания [15]. Их наличие ассоциируется с более тяжелым поражением кожи при диффузной форме ССД [7, 9, 16], легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [16] а также с ИЗЛ [9, 10]. У больных ССД с ДЯ патология внутренних органов развивается примерно на 2–3 года раньше, чем при их отсутствии [16]. ДЯ были предвестниками вовлечения внутренних органов у пациентов с очень ранней ССД [17].

Цель исследования — оценка взаимосвязи между дигитальной ишемией, течением интерстициального заболевания лёгких и динамикой показателей функциональных легочных тестов у пациентов с системной склеродермией.

Материалы и методы

В исследование включались больные ССД с ИЗЛ, выявленным с помощью МСКТ. Всем пациентам выполняли функциональные легочные тесты с определением ДСЛ и ФЖЕЛ в динамике. Включено 77 пациентов с достоверным диагнозом ССД, который устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1980 г. [18]. В этой группе было 72 женщины и 5 мужчин. Возраст больных на момент включения составлял в среднем $46\pm 13,2$ года, длительность заболевания — $7,4\pm 6,6$ года. Больные наблюдались в среднем в течение $58,9\pm 11,4$ месяца. У 24 пациентов была диффузная, у 53 — лимитированная форма ССД. Дигитальная ишемия (ДИ) в конце исследования была выявлена у 27 больных.

МСКТ легких проводилась при включении в исследование и через 5 лет с использованием аппарата LightSpeed Select VCT (GE, США): напряжение питания рентгеновской трубки — 120 кВ; толщина среза — 5 мм с реконструкцией 1,25; направление сканирования — от головы к ногам. Оценка динамики ИЗЛ (положительная динамика, отрицательная динамика и отсутствие динамики) проводилась независимым рентгенологом по данным МСКТ.

Диагноз ИЗЛ выставлялся на основании типичной картины при наличии ретикулярных изменений (патологическое уплотнение внутривдольковых и междольковых перегородок, средние или грубые изменения архитектуры легких) и «матового стекла» (утолщение интерстиция междольковых перегородок с сохранением архитектоники бронхов и сосудистого рисунка).

Спирография проведена на аппарате Master Screen PFT (Viasys Healthcare, США), ДСЛ измерялась с использованием метода одиночного вдоха, данные скорректированы по уровню гемоглобина в крови, все результаты даны в процентах от должных значений [19, 20].

Обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.,

США). Для анализа статистической значимости различий количественных показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от динамики ИЗЛ больные были разделены на три группы: в 1-й группе ($n=16$) динамика ИЗЛ была положительной; во 2-й группе ($n=39$) динамика отсутствовала; в 3-й группе ($n=22$) наблюдалась отрицательная динамика. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных системной склеродермией

Клинические параметры	1-я группа ($n=16$)	2-я группа ($n=39$)	3-я группа ($n=22$)
Возраст на момент включения (годы), $M \pm \delta$	37,6 \pm 13,6*	47,6 \pm 12,1*	49,8 \pm 13,2*
Давность первого не-Рейно-синдрома (годы), $M \pm \delta$	5,3 \pm 4,3	7,8 \pm 7,1	8,1 \pm 6,8
Давность синдрома Рейно (годы), $M \pm \delta$	7,2 \pm 6,2	9,7 \pm 9,9	9,3 \pm 8,1
Форма, n (%):			
– лимитированная	14 (87,5)**	26 (66,7)***	14 (63,6)****
– диффузная	2 (12,5)**	13 (33,3)***	8 (36,4)****

Примечание: * – $p < 0,05$ (возраст пациентов из 1-й группы по сравнению с возрастом пациентов из 2-й и 3-й групп); ** – $p < 0,05$ (внутри 1-й группы); *** – $p < 0,05$ (внутри 2-й группы); **** – $p < 0,05$ (внутри 3-й группы)

Из таблицы 1 видно, что пациенты 1-й группы имели статистически значимо более молодой возраст на момент включения, чем больные 2-й и 3-й групп (соответственно $p=0,01$ и $p=0,009$). Лимитированная форма ССД преобладала во всех трех группах и встречалась статистически значимо чаще, чем диффузная.

21 из 77 пациентов с ССД (27%) исходно имел ДИ – рубчики, язвочки и некрозы, в конце исследования количество пациентов с ДИ выросло до 27 (35%).

Распределение больных с ДИ в каждой группе в динамике представлено на рисунке 1. Количество пациентов с ДИ в 1-й группе оставалось практически

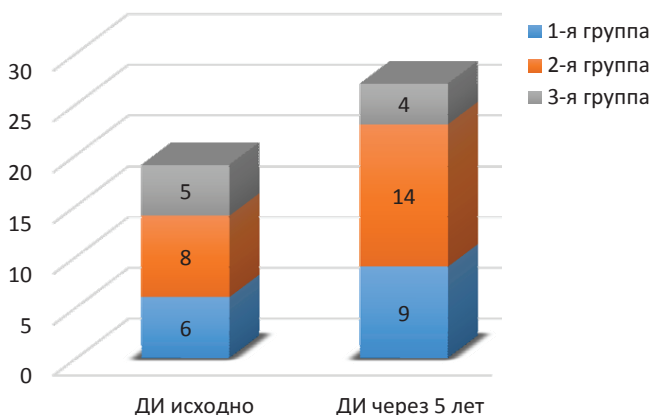


Рис. 1. Динамика числа пациентов с ДИ в трех группах ($n=77$)

неизменным – 5 (31%) и 4 (27%), а во 2-й и 3-й группах увеличилось с 8 (20%) до 14 (35%) и с 6 (25%) до 9 (40%) соответственно. Однако эта динамика не достигала статистической значимости.

Учитывая тенденцию к нарастанию ДИ при более тяжелом ИЗЛ и/или его прогрессировании, была проанализирована связь ДИ с показателями ФЛТ во всей когорте больных и в группах с разным течением ИЗЛ. ДСЛ в начале и конце исследования у больных без ДИ была несколько выше, чем при наличии ДИ (соответственно 61 ± 17 и $57 \pm 14\%$ и 60 ± 16 и $54 \pm 15\%$), однако эти различия статистически не значимы (табл. 2).

Таблица 2. Динамика диффузионной способности легких в группах с разным течением интерстициального заболевания лёгких при наличии и отсутствии дигитальной ишемии

Группа	Наличие («+») и отсутствие («-») ДИ	ДСЛ на момент включения (% от должной величины) ($M \pm \delta$)	ДСЛ через 5 лет (% от должной величины) ($M \pm \delta$)
Вся когорта пациентов ($n=77$)	«+» ($n=27$)	60 \pm 16	54 \pm 15*
	«-» ($n=50$)	61 \pm 17	57 \pm 14*
1-я группа ($n=16$)	«+» ($n=4$)	71,5\pm11,5	62,5\pm9
	«-» ($n=12$)	62 \pm 21	59 \pm 16
2-я группа ($n=39$)	«+» ($n=14$)	61 \pm 15	57 \pm 14*
	«-» ($n=24$)	65 \pm 16	60 \pm 11*
3-я группа ($n=22$)	«+» ($n=9$)	50 \pm 20	44,5 \pm 15
	«-» ($n=13$)	55 \pm 15	48 \pm 15*

Примечание: ДСЛ – диффузионной способности легких; * – $p < 0,05$; полужирным выделено снижение показателей $\geq 10\%$ от должных значений; красным цветом выделены самые низкие показатели ДСЛ.

Таким образом, как при наличии, так и при отсутствии ДИ ДСЛ статистически значимо снижалась. Самое большое снижение ДСЛ ($\geq 10\%$ от должных значений) было зафиксировано у пациентов с ДИ в 1-й группе, и самые низкие значения ДСЛ были у пациентов с ДИ в 3-й группе в конце исследования.

В отношении динамики легочных объемов наблюдалась несколько иная картина. В таблице 3 представлена динамика ФЖЕЛ во всей когорте больных и внутри каждой группы.

Таблица 3. Динамика форсированной жизненной емкости легких при наличии и отсутствии дигитальной ишемии

Группа	Наличие («+») и отсутствие («-») ДИ	ФЖЕЛ на момент включения (% от должной величины) ($M \pm \delta$)	ФЖЕЛ в динамике через 5 лет (% от должной величины) ($M \pm \delta$)
Вся когорта пациентов ($n=77$)	«+» ($n=26$)	88 \pm 14	86 \pm 16
	«-» ($n=51$)	88,5 \pm 19	96 \pm 23*
1-я группа ($n=16$)	«+» ($n=4$)	99 \pm 9	93 \pm 14
	«-» ($n=12$)	92 \pm 20,5	106 \pm 19*
2-я группа ($n=39$)	«+» ($n=14$)	89 \pm 16	90 \pm 17
	«-» ($n=25$)	87 \pm 18	94 \pm 23,5*
3-я группа ($n=22$)	«+» ($n=8$)	83 \pm 12,5	74 \pm 13
	«-» ($n=13$)	88 \pm 22	87 \pm 24,5

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – $p < 0,05$.

ФЖЕЛ статистически значимо увеличилась у пациентов без ДИ, в 1-й и 2-й группах, а в 3-й группе она существенно не менялась. ДИ сопровождалась более низкими показателями и снижением ФЖЕЛ во всех группах. В 3-й группе были зарегистрированы самые низкие значения ФЖЕЛ, а также клинически значимое снижение ФЖЕЛ (~ на 10%). Таким образом, наличие ДИ может являться предиктором снижения легочных объемов, ДСЛ и прогрессирования ИЗЛ.

Обсуждение

Актуальной проблемой в настоящее время остается определение факторов неблагоприятного прогноза ССД, и одним из таких факторов являются ДЯ. Они часто встречаются у пациентов с лимитированной формой ССД и являются причиной ограничения двигательной функции и боли (особенно при присоединении инфекции), деформации пальцев и остеомиелита [21]. По данным разных авторов, количество больных ССД с активными ДЯ и или ДЯ в анамнезе варьирует от 15 до 35% [22, 23]. Такой разброс результатов может зависеть от различий методов обследования или характера исследований [24, 25]. В нашей работе на момент включения в исследование 25% больных имели дигитальные рубчики, язвочки или некрозы; через 5 лет количество таких больных увеличилось до 35%. Количество больных с ДИ увеличивалось во 2-й и 3-й группах. Мы сравнили динамику ДСЛ и ФЖЕЛ у больных с ДИ и без нее во всей когорте и в группах с разным течением ИЗЛ. В конце исследования ДСЛ была ниже у пациентов с ДИ, однако статистически значимо снижалась у всех больных независимо от наличия ДИ. За 5-летний период наблюдения отсутствие ДИ ассоциировалось со значимым нарастанием ФЖЕЛ у всех пациентов и в 1-й, и во 2-й группах. ДИ в анамнезе сопровождалась снижением ДСЛ и ФЖЕЛ за период наблюдения. Таким образом, ДИ в анамнезе может быть предиктором отрицательной динамики ИЗЛ у больных ССД и является неблагоприятным прогностическим фактором, что согласуется с данными A. Soare и соавт. [4]. Эти результаты также подтверждаются работой S. Khimdas и соавт. [10], в которой отмечалась статистически значимая ассоциация ДЯ с наличием ИЗЛ, антител к топоизомеразе I, большим кожным счетом, с лимитированной и диффузной формой ССД и низкими значениями ДСЛ.

Одна из интересных работ по определению предикторов плохого прогноза у пациентов с диффузной формой ССД была проведена M. Becker и соавт. [6]. В ретроспективное исследование включены 706 из 1471 пациента из базы данных EUSTAR, удовлетворяющих критериям отбора. Плохой прогноз оценивался за период 12±3 месяца; показателями ухудшения течения заболевания были: новые случаи склеродермической почки; ФЖЕЛ ≥10% от должных значений; впервые выявленные низкие показатели фракции выброса левого желудочка (ФВлж) или снижение ФВлж >10% у пациентов с исходным уровнем <45%; впервые выявленная легочная гипертензия; смерть. Наиболее часто встречающимися были снижение ФЖЕЛ ≥10% от должных значений и смерть. Финальная модель статистической регрессии для предикторов плохого прогноза представлена в таблице 4.

Таблица 4. Финальная модель статистической регрессии для предикторов плохого прогноза

Показатели	p	OR	95% ДИ
Возраст	0,001	1,02	1,01–1,04
Легочный фиброз по данным КТВР	0,0004	2,21	1,43–3,43
Уровень СРБ	0,002	1,80	1,20–2,53
Мышечная слабость	0,015	1,64	1,10–2,45
Активные дигитальные язвы	0,026	1,64	1,06–2,54
Протеинурия	0,064	1,75	0,97–3,16
Перикардит	0,098	1,65	0,91–2,97
Выраженная одышка	0,491	1,20	0,72–2,00

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; СРБ – С-реактивный белок; OR – отношение шансов (odds ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; в окончательной модели статистической регрессии параметры, выделенные полужирным, имеют самую хорошую ассоциацию с прогрессированием заболевания.

В результате из 42 предикторов исхода в финальной модели осталось 8. Была установлена статистически значимая ассоциация прогрессирования заболевания с возрастом, активными ДЯ, легочным фиброзом, мышечной слабостью и повышенным уровнем СРБ. С помощью данной модели статистической регрессии в работе было показано, что у пациентов в возрасте ≥60 лет с легочным фиброзом, ДЯ, мышечной слабостью и повышенным уровнем СРБ ухудшение течения заболевания развивается за выбранный период в 74,5% случаев по отношению к 32,2% в общей исследуемой когорте. Кроме того, выделенные предикторы плохого прогноза на представленной модели исследования в период 12±3 месяца являлись предикторами прогрессирования заболевания как самостоятельно, так и в комбинации между собой в течение более длительного периода (до 6 лет).

Заключение

Таким образом, полученные нами данные подтвердили связь между ДИ, снижением показателей ФЛТ и прогрессированием ИЗЛ; в настоящей работе также показано, что ДИ, выявленная в течение всего периода болезни, ассоциировалась с прогрессированием и тяжестью ИЗЛ при ССД.

Все пациенты подписали информированное согласие, исследование было одобрено Комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой (протокол №14 от 28.04.2011 г).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина; 1993. [Guseva NG. Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.).]
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: A study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-1815. doi: 10.1136/ard.2009.114264
- Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-1254. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC
- Soare A, Mihai C, Dobrota R, Gherghe AM, Vancea C, Gorga M, et al. Five years survival rate and predictors of death and disease worsening in single-center cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 1):42.
- Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinsadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625-1635. doi: 10.1002/art.38390
- Becker M, Graf N, Sauter R, Allanore Y, Curram J, Denton CP, et al.; EUSTAR Collaborators; EUSTAR Collaborators (numerical order of centres). Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: A European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1242-1248. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215145
- Hachulla E, Cleron P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: Single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2423-2430.
- Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: Overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(Suppl 3):iii19-iii24. doi: 10.1093/rheumatology/kep105
- Tiev KP, Diot E, Cleron P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron PY, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: Post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinAIR-Sclérodémie). *J Rheumatol*. 2009;36(7):1470-1476. doi: 10.3899/jrheum.081044
- Khimdas S, Harding S, Bonner A, Zummer B, Baron M, Pope J; Canadian Scleroderma Research Group. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: Results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):142-149. doi: 10.1002/acr.20336
- Hughes M, Herrick AL. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):14-25. doi: 10.1093/rheumatology/kew047
- Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Bérezné A, Rannou F, Guilpain P, Revel M, et al. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):214-217. doi: 10.1136/ard.2008.094193
- Ennis H, Vail A, Wragg E, Taylor A, Moore T, Murray A, et al. A prospective study of systemic sclerosis-related digital ulcers: Prevalence, location, and functional impact. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):483-486. doi: 10.3109/03009742.2013.780095
- Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Cleron P, Gressin V, Hachulla E, et al.; ECLIPSE Study Investigators. Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1317-1323. doi: 10.3899/jrheum.130900
- Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, et al.; EUSTAR co-authors. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):681-686. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205897
- Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, Moinsadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, et al.; DNSS Centers. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: Detection of possible risk factors. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):835-843. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09004.x
- Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, Lepri G, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):72-76. doi: 10.1093/rheumatology/keu296
- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-590. doi: 10.1002/art.1780230510
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:41-52.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40.
- Alivernini S, De Santis M, Tolusso B, Mannocci A, Bosello SL, Peluso G, et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: Determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):426-435. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.025
- Pope JE, Bellamy N. Sample size calculations in scleroderma: A rational approach to choosing outcome measurements in scleroderma trials. *Clin Invest Med*. 1995;18(1):1-10.
- Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1998;41(4):670-677. doi: 10.1002/1529-0131(199804)41:4<670::AID-ART14>3.0.CO;2-I
- Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):223-235. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.05.003
- Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):585-591. doi: 10.1136/ard.60.6.585

Овсянникова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Конева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Гарзанова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Десинова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Шахметова Р.У. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>