

Применение индекса необратимых повреждений при системной склеродермии

Л.П. Ананьева, В.В. Бабак, А.Д. Колтакова, О.А. Конева, О.В. Десинова, М.Н. Старовойтова, О.Б. Овсянникова, 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: Ананьева Лидия Петровна, lpapa@yandex.ru
Contacts: Lidia P. Ananyeva, lpapa@yandex.ru

Поступила 27.09.2024
Принята 27.12.2024

Актуальность. Оценка необратимого органного повреждения у больных системной склеродермией (ССД) является сложной задачей. Предложенный в 2019 г. индекс повреждения SCTC-DI (Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index) изучен недостаточно и требует апробации для более широкого применения. **Цель исследования** — изучить формирование у пациентов с системной склеродермией необратимых органных повреждений, оцениваемых с помощью SCTC-DI при проспективном наблюдении в течение одного года.

Материалы и методы. Было выполнено проспективное наблюдательное исследование, в рамках которого дважды с интервалом, медиана которого составила 12 [10; 14] мес., определялся SCTC-DI у 74 совершеннолетних больных ССД. В этой группе было 62 (84%) женщины, средний возраст больных составлял 48 ± 13 лет. Диагноз ССД соответствовал классификационным критериям прогрессирующего системного склероза и в 43 (58%) случаях ССД была представлена лимитированной формой. Медиана давности заболевания составила 92 [47; 164] мес. Критерием включения было значение SCTC-DI ≥ 1 как минимум по одному из 23 показателей в одной из точек оценки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

Результаты исследования. При включении в исследование медиана SCTC-DI составила 7,5 [4; 12] (min—max: 0—23). 27 (36%) пациентов исходно имели низкую степень повреждений (SCTC-DI ≤ 5), остальные — умеренную или тяжелую. При повторной оценке медиана SCTC-DI снизилась до 7 [4; 10] (min—max: 0—17; $p=0,023$). Через 1 год произошло статистически значимое снижение частоты дигитальных язвочек, клинических признаков гипотонии пищевода и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В то же время увеличилась частота выявления заболевания миокарда, связанного с ССД ($p<0,001$). При этом наблюдалось уменьшение счета сосудистых изменений и повреждения желудочно-кишечного тракта ($p<0,001$), а также увеличение счета сердечно-сосудистых нарушений ($p=0,027$). Снижение суммарного счета SCTC-DI было статистически значимо взаимосвязано с применением пероральных глюкокортикоидов в период исследования ($p=0,011$), а также циклофосамида в анамнезе ($p=0,015$).

Заключение. SCTC-DI был предложен для объективной оценки изменений состояния пациентов с ССД и учитывает необратимые изменения основных проявлений заболевания, что отражается в увеличении значения индекса со временем. В данном исследовании наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение суммарного счета SCTC-DI при разнонаправленном изменении значений его отдельных составляющих. Применение SCTC-DI выявило определенные недостатки данного индекса, которые накладывают существенные ограничения на его использование в клинической практике. Их наличие указывает на необходимость дальнейшей работы по валидации SCTC-DI и более четких дефиниций основных показателей необратимого повреждения.

Ключевые слова: прогрессирующий системный склероз, индекс повреждения, SCTC-DI

Для цитирования: Ананьева ЛП, Бабак ВВ, Колтакова АД, Конева ОА, Десинова ОВ, Старовойтова МН, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ. Применение индекса необратимых повреждений при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):86–94.

THE USE OF THE SCLERODERMA CLINICAL TRIALS CONSORTIUM DAMAGE INDEX IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Lidia P. Ananyeva, Valeriya V. Babak, Anastasiya D. Koltakova, Olga A. Koneva, Oxana V. Desinova, Mayya N. Starovoytova, Olga B. Ovsyannikova, Rushana U. Shayakhmetova

Background. The assessment of organ damage in patients with systemic sclerosis (SSc) is challenging. The Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI) proposed in 2019 has not been sufficiently studied and requires testing for wider use.

The aim of the study was to examine the progression of organ damage in patients with systemic sclerosis assessed by SCTC-DI during a one-year prospective follow-up.

Materials and methods. A prospective observational study was performed, within the framework of which the SCTC-DI was assessed twice with an interval of 12 [10; 14] months in 74 adult patients (62 (84%) women) with SSc with an average age of 48 ± 13 years. SSc was classified according to the criteria of progressive systemic sclerosis and in 43 (58%) cases was represented by a limited form. The duration of the disease was 92 [47; 164] months. The inclusion criterion was SCTC-DI ≥ 1 point for at least one of 23 indicators at one of the assessment points. Statistical data processing was performed using parametric and nonparametric analysis methods.

Results of the study. At inclusion in the study, the median (Me) of the SCTC-DI was 7.5 [4; 12] points (min—max: 0—23). 27 (36%) patients initially had a low degree of damage (SCTC-DI ≤ 5), the rest had moderate or severe damage. Upon repeated assessment, the Me of SCTC-DI decreased to 7 [4; 10] points (min—max: 0—17; $p=0.023$). After one year, there was a significant decrease in the incidence of digital ulcers, clinical signs of esophageal hypotension and symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD). At the same time, the incidence of myocardial disease associated with SSc increased ($p<0.001$). There was also a decrease in the median vascular and gastrointestinal tract damage scores ($p<0.001$), and an increase in the median cardiovascular score ($p=0.027$). The decrease in the total SCTC-DI score was statistically associated with the use of oral glucocorticoid therapy during the study period ($p=0.011$), as well as cyclophosphamide anamnesis ($p=0.015$).

Conclusion. The SCTC-DI was proposed for an objective assessment of changes in the condition of patients with SSc and takes into account irreversible changes in the main manifestations of the disease, which is reflected in an increase in the index value over time. In this study, the total SCTC-DI slightly but reliably increased with a multidirectional change in the values of individual index components. The use of the DI revealed certain of its shortcomings, which impose significant restrictions on its use in practice and mean the need for further work on validating the DI and more precise definitions of the main indicators of irreversible damage.

Key words: progressive systemic sclerosis, damage index, SCTC-DI

For citation: Ananyeva LP, Babak VV, Koltakova AD, Koneva OA, Desinova OV, Starovoytova MN, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU. The use of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):86–94 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-86-94

Введение

Для оказания эффективной помощи пациентам с ревматическими заболеваниями широко используются валидированные критерии оценки состояния и исходов болезни. Клинические инструменты, которые адекватно измеряют ущерб здоровью, востребованы как в клинической практике, так и при проведении научных исследований и клинических испытаний, поскольку потенциально позволяют оценить накопление повреждений с течением времени. Совокупная оценка необратимых повреждений, вызванных мультисистемными ревматическими заболеваниями, осуществляется с помощью комплексных индексов, специально разработанных для ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), идиопатических воспалительных миопатий, синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома и др. [1]. Подобный инструмент для оценки кумулятивных повреждений органов – индекс повреждения (ИП) SCTC-DI (Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index), который потенциально может унифицировать подходы к определению повреждений и улучшить качество исследований при системной склеродермии (ССД; прогрессирующий системный склероз), – был разработан и валидирован в 2019 г. [2].

ССД является редким системным аутоиммунным заболеванием, связанным с высокой смертностью. Она характеризуется дисрегуляцией иммунитета, васкулопатией и дисфункцией фибробластов, повышение активности которых приводит к избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса, фиброзу и необратимому повреждению органов [3]. Стратегию и тактику терапии ССД определяют два фундаментальных понятия, которые отражают разные ключевые аспекты заболевания – активность и тяжесть. Как и при других системных заболеваниях, активность ССД отражает потенциально обратимые проявления заболевания, и лечение нацелено на эти нарушения, чтобы их купировать и, таким образом, предотвратить накопление необратимых повреждений [4]. Предполагается, что изменение активности имеет двунаправленный характер и, увеличиваясь или уменьшаясь во времени, отражает обострения (рецидивы) или уменьшение выраженности симптомов и ремиссии заболевания. Повреждение представляет собой необратимую потерю анатомической структуры или физиологической функции органа, и, следовательно, изменение ИП должно быть однонаправленным, а степень повреждений со временем увеличивается [2]. Индексы активности и ИП предназначены для количественного измерения важнейших характеристик болезни – обратимых и необратимых патологических изменений, они обеспечивают возможность различать эти два состояния.

Разработка и создание ИП при ССД связаны с большими трудностями. В отличие от других ревматических заболеваний, которые имеют рецидивирующе-ремиттирующее течение с чередованием клинически очевидных обострений и улучшений, течение ССД нередко представляет собой маломанифестное, но, по сути, прогрессирующее поражение кожи и внутренних органов. Оценка статуса болезни в конкретный момент времени (в «одной точке») затруднена не только из-за выраженного полиморфизма клинических проявлений, но и из-за стертости активных фаз болезни и периодов относительного клинического «покоя», во время которых повреждение органов продолжает нарастать [5]. Имеет значение и характерное для ССД замедленное развитие и чередование разных фаз болезни по сравнению, например, с РА или СКВ. При ССД повреждение отражает как прошлую, так и постоянную активность заболевания, а растущее бремя повреждений может четко указывать на его прогрессирование [6]. При разработке ИП для ССД сформулировано следующее его определение: «повреждение при ССД – это постоянное и необратимое нарушение анатомической структуры или физиологической функции, вызванное ССД и не являющееся вторичным по отношению к ее лечению или сопутствующим заболеваниям». Подчеркивается, что повреждение должно быть дифференцировано от активности заболевания, которая потенциально обратима, и от тяжести болезни, которая включает как активность, так и повреждение [2]. Индекс получил название Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index. Многокомпонентный по структуре, SCTC-DI включает 6 разделов, позволяющих оценить в баллах 23 параметра болезни. Было показано, что каждый параметр индекса имеет значимую связь с качеством жизни, связанным со здоровьем. Максимальный общий счет SCTC-DI составляет 55 баллов. Предлагается выделять три степени повреждения: 0–5 баллов – низкая; 6–12 баллов – умеренная; ≥13 баллов – тяжелая. SCTC-DI был валидирован на внешней когорте и оказался прогностическим фактором ухудшения физического состояния (morbidity) и смертности. Ретроспективное изучение SCTC-DI на большой когорте пациентов показало увеличение его значения с течением времени за 10-летний период наблюдения [7], что предполагает перспективность его применения для объективной оценки изменения состояния пациентов с ССД. Нарастание значения SCTC-DI у пациентов с ССД за 5-летний период наблюдения также было показано в небольшом ретроспективном исследовании отечественных авторов [8].

В связи с вышесказанным **целью** нашего исследования было изучение формирования необратимых органических повреждений у пациентов с системной склеродермией, оцениваемых с помощью индекса повреждения SCTC-DI.

Материалы и методы

Для изучения динамических изменений SCTC-DI на фоне терапии было предпринято проспективное наблюдательное исследование, в рамках которого пациенты оценивались дважды с интервалом, медиана которого составила 12 [10; 14] мес. Критерием включения было значение $SCTC-DI \geq 1$ как минимум по одному из 23 показателей в одной из точек оценки. В исследование было включено 74 пациента, их средний возраст составил 48 ± 13 лет, медиана давности заболевания — 92 [47; 164] мес. В этой группе было 12 (16%) мужчин и 62 (84%) женщины. Все пациенты имели достоверный диагноз ССД, соответствующий критериям прогрессирующего системного склероза [9]. Лимитированную форму болезни имели 43 (58%) пациента, диффузную — 31 (42%).

Для подсчета SCTC-DI было проведено специальное обследование, позволившее у каждого пациента количественно оценить 23 параметра из 6 разделов возможных поражений (мышечно-скелетные плюс кожные, сосудистые, желудочно-кишечные, респираторные, кардиоваскулярные и почечные).

В связи с тем, что некоторые методы обследования не являются рутинными или доступными в реальной ревматологической практике в Российской Федерации, нами были допущены некоторые отклонения от рекомендованной схемы обследования пациентов, лежащей в основе подсчета SCTC-DI. Так, нами не использовалась катетеризация правых отделов сердца (КПОС) для подтверждения диагноза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Мы допустили, что систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ≥ 36 мм рт. ст., определенное с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), можно условно считать признаком легочной гипертензии (ЛГ). Мы выбрали это значение на основании известного исследования, показавшего, что пороговая величина рассчитанного по данным ЭхоКГ СДЛА (36 мм рт. ст.) соответствовала среднему давлению в легочной артерии (25 мм рт. ст.) по данным КПОС с хорошими для неинвазивного диагностического теста чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью 85% для выявления ЛАГ [10].

При подсчете SCTC-DI учитывались только повреждения, зарегистрированные после начала заболевания (обусловленные непосредственно ССД, не связанные с осложнениями терапии и коморбидностью) и сохраняющиеся не менее 6 мес. Отсутствие повреждений регистрировалось при $SCTC-DI=0$, низкая степень повреждений — при $SCTC-DI \leq 5$ баллов, умеренная — при $SCTC-DI=6-12$ баллов, высокая — при $SCTC-DI \geq 13$ баллов [2]. При включении в исследование большинство пациентов ($n=68-92\%$) получали глюкокортикоиды (ГК) (медиана дозы — 10 [5; 10] мг/сут. в эквиваленте по преднизолону), а также различные виды фармакотерапии, в том числе иммуносупрессанты ($n=67-91\%$): наиболее часто — микофенолата мофетил ($n=44-60\%$) и гидроксихлорохин ($n=25-34\%$); ритуксимаб (РТМ; $n=46-62\%$), антифиброзные ($n=11-15\%$), вазоактивные ($n=74-100\%$) и антисекреторные препараты ($n=61-82\%$), а также прокинетики ($n=14-19\%$). Прием отдельных препаратов включался в анализ фармакотерапии при условии применения в течение 6 месяцев и более в период между оценками SCTC-DI.

Статистическая обработка проводилась с применением методов параметрического и непараметрического анализа. Использовались программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных в зависимости от количества сравниваемых групп и числа ожидаемых наблюдаемых событий в группе проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие или точного критерия Фишера. Оценка силы выявленной взаимосвязи проводилась при помощи критерия V Крамера, интерпретированного согласно рекомендациям L.M. Rea и R.A. Parker: сила взаимосвязи $<0,1$ — незначительная; $0,1-0,2$ — слабая; $0,2-0,4$ — средняя; $0,4-0,6$ — относительно сильная; $0,6-0,8$ — сильная; $0,8-1,0$ — очень сильная. Для выявления динамических различий в относительных показателях у обследованных пациентов использовался тест МакНемара.

Описание количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, проводилось при помощи значений медианы (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Для проверки различий в количественных данных, полученных у пациентов при динамическом обследовании, применялся Т-критерий Вилкоксона или тест Фридмана (в зависимости от числа сравниваемых групп). Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При включении в исследование медиана SCTC-DI составила 7,5 [4; 12] баллов. Примерно треть ($n=27-36\%$) пациентов исходно имели низкую степень повреждений ($SCTC-DI \leq 5$), остальные — умеренную или тяжелую. При повторной оценке медиана SCTC-DI несколько снизилась — до 7 [4; 10] баллов (min—max: 0–16; $p=0,023$) (рис. 1).

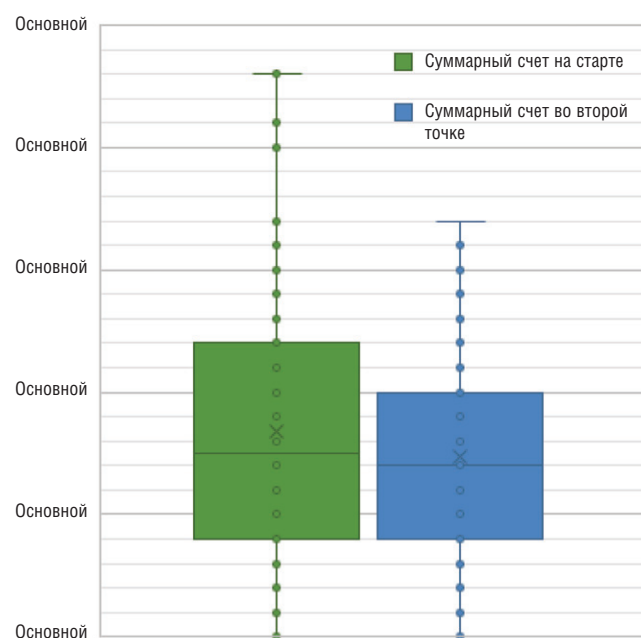


Рис. 1. Изменение счета SCTC-DI у 74 больных системной склеродермией в динамике

В целом произошло незначительное, но статистически значимое снижение SCTC-DI. В то же время его изменения у конкретных пациентов были разнонаправленными: у 25 (34%) больных SCTC-DI увеличился, у 12 (16%) остался неизменным, у 37 (50%) было отмечено его снижение. Таким образом, в течение года на фоне терапии нарастание необратимых изменений произошло у трети пациентов, у остальных прогрессирования по этому показателю не было.

В процессе динамического наблюдения были отмечены изменения в структуре и выраженности основных повреждений, профиль которых представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы, через год произошло статистически значимое снижение частоты дигитальных язвочек, клинических признаков гипотонии пищевода и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В то же время увеличилась частота выявления заболевания миокарда, связанного с ССД ($p<0,001$; табл. 1). Все-

го уменьшение счета сосудистых изменений наблюдалось у 23 (31%) пациентов, изменений желудочно-кишечного тракта — у 24 (32%), что отразилось на его общем статистически значимом снижении ($p<0,001$ в обоих случаях). Увеличение счета сердечно-сосудистых нарушений наблюдалось у 32 (43%) пациентов ($p=0,027$).

Как уже отмечалось выше, у 66% пациентов отмечена стабилизация или снижение SCTC-DI в динамике, что в определенной степени оказалось неожиданным, так как потенциально степень повреждений либо незначительно меняется (при коротком периоде наблюдения), либо нарастает. Одним из объяснений улучшения показателей SCTC-DI может быть проводимое лечение ССД в нашей группе пациентов. В связи с этим было проведено сравнение частоты применения основных антиревматических препаратов у пациентов со снижением SCTC-DI и с увеличившимся или не изменившимся SCTC-DI (табл. 2).

Таблица 1. Динамика основных компонентов SCTC-DI ($n=74$), n (%)

Компоненты SCTC-DI	Исходно	При повторном обследовании	p
Повреждения скелетно-мышечной системы и кожи:	43 (58)	43 (58)	1,0
контрактура мелких суставов	25 (34)	26 (35)	0,739
контрактура крупных суставов	9 (12)	9 (12)	1,0
признаки синдрома Шегрена	19 (26)	15 (20)	0,248
проксимальная мышечная слабость	13 (18)	10 (14)	0,317
кальциноз, осложненный инфекцией или требующий хирургического вмешательства	3 (4)	0	НП
Сосудистые изменения:	34 (46)	11 (15)	$<0,001^*$
дигитальные язвочки	33 (45)	11 (33)	$<0,001^*$
дигитальная ампутация	1 (1)	0	НП
Повреждения желудочно-кишечного тракта:	60 (81)	39 (53)	$<0,001^*$
гипотония пищевода	49 (66)	34 (46)	0,004*
стриктура пищевода	1 (1)	0	НП
симптомы ГЭРБ	34 (46)	12 (16)	$<0,001^*$
эктазия антральных отделов желудка	0	0	НП
псевдонепроходимость кишечника	1 (1)	0	НП
ИМТ $<18,5$ кг/м ² или потеря веса $>10\%$ за последние 12 мес.	2 (3)	2 (3)	1,0
Повреждения легких:	33 (45)	29 (39)	0,072
умеренное или тяжелое интерстициальное поражение легких	30 (41)	27 (36)	0,083
ФЖЕЛ $<70\%$ от должного	10 (14)	7 (10)	0,180
зависимость от приема кислорода	1 (1)	0	НП
Повреждения сердечно-сосудистой системы:	33 (45)	41 (55)	0,157
легочная (артериальная) гипертензия [#]	18 (24)	13 (18)	0,096
умеренная или тяжелая дисфункция правого желудочка	5 (7)	2 (3)	0,083
заболевание миокарда, связанное с ССД	24 (32)	46 (62)	$<0,001^*$
наличие умеренного или выраженного перикардиального выпота	0	0	
Повреждения почек:	5 (7)	5 (7)	1,0
склеродермический почечный криз в анамнезе	5 (7)	5 (7)	НП
склеродермический почечный криз в анамнезе + СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²	0	0	НП
склеродермический почечный криз + ХБП 5 ст.	0	0	НП

Примечание: SCTC-DI – Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; [#] – оценена при помощи трансторакальной эхокардиографии; ССД – системная склеродермия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; * – различия статистически значимы при $p<0,05$; НП – не применимо

Таблица 2. Сравнение фармакотерапии у пациентов с разнонаправленной динамикой SCTC-DI

Показатель	Пациенты со снижением SCTC-DI (n=37)	Пациенты без снижения SCTC-DI (n=37)	p
Возраст (лет), Ме [Q1; Q3]	51 [39; 60]	46 [37; 58]	0,355
Мужской пол, n (%)	8 (22)	4 (11)	0,345
Форма ССД:			
лимитированная, n (%)	22 (59)	21 (57)	0,597
диффузная, n (%)	15 (41)	16 (43)	
Длительность ССД [§] (мес.), Ме [Q1; Q3]	80 [44; 140]	124 [55; 198]	0,117
Терапия ГК, n (%)	37 (100)	31 (84)	0,011*
Доза ГК в эквиваленте по преднизолону исходно [§] (мг/сут.), Ме [Q1; Q3]	10 [5; 10]	7,5 [5; 10]	0,013*
Терапия иммуносупрессантами, в т. ч.			
ГКХ, n (%)	14 (38)	11 (30)	0,461
ММФ, n (%)	24 (65)	20 (54)	0,344
нинтеданиб, n (%)	6 (16)	5 (14)	0,744
ритуксимаб, n (%)	26 (70)	20 (54)	0,150
Вазоактивная терапия, n (%)			
блокаторы кальциевых каналов, n (%)	26 (70)	25 (67)	0,802
ингибиторы ФДЭ5, n (%)	5 (15)	3 (8)	0,711
простаноиды, n (%)	22 (60)	21 (57)	0,814
антиагреганты, n (%)	7 (19)	9 (24)	0,778
Прокинетики	5 (14)	9 (24)	0,374
Антисекреторные препараты	29 (78)	32 (87)	0,543
Предшествующая терапия ССД:			
ЦФ ^{##} , n (%)	18 (49)	8 (22)	0,015*
ГКХ, n (%)	6 (16)	11 (30)	0,167
ММФ, n (%)	7 (19)	4 (11)	0,515
Д-пеницилламид, n (%)	11 (30)	6 (16)	0,262
МТ, n (%)	6 (16)	9 (24)	0,564

Примечание: SCTC-DI – Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index; ССД – системная склеродермия; ГК – глюкокортикоиды; [§] – на момент первичной оценки SCTC-DI; ГКХ – гидроксихлорохин; ММФ – микофенолата мофетил; ФДЭ5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ЦФ – циклофосфан; ^{##} – все пациенты, применявшие циклофосфан, в анамнезе получали терапию ритуксимабом или микофенолата мофетилом в период проведения исследования; МТ – метотрексат; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$; НП – не применимо

Важно подчеркнуть, что по возрасту, полу, клиническим формам ССД и длительности болезни группы статистически значимо не различались. В связи с этим можно отметить, что пациенты с диффузной и лимитированной формой по величине SCTC-DI статистически значимо не различались ни в первой, ни во второй точке исследования. Так, в первой точке медиана SCTC-DI составила при лимитированной и диффузной формах 4 [7; 12] и 4 [8; 13], во второй точке – 4 [8; 11] и 6,5 [4; 9] соответственно ($p > 0,05$). Возможно, при более длительном наблюдении эти различия могут проявиться более отчетливо.

Как видно из таблицы 2, снижение SCTC-DI было статистически значимо связано с применением пероральных ГК в период исследования ($p = 0,011$), а также циклофосфамида (ЦФ) в анамнезе ($p = 0,015$). Несколько большее число пациентов с уменьшением значений SCTC-DI получали также РТМ, однако различия были статистически не значимыми. Таким образом, у пациентов, получавших более активную или адекватную поддерживающую терапию ГК в период наблюдения и ЦФ в анамнезе,

не только не произошло нарастания числа необратимых повреждений, но и, напротив, отмечено улучшение этого показателя.

Обсуждение

ИП при ССД, как и при других ревматических заболеваниях, используется для количественной оценки органических повреждений, что важно не только для определения индивидуальной терапевтической тактики, но и для селекции пациентов при включении в рандомизированные клинические испытания (РКИ), для использования в качестве первичной конечной точки при оценке эффективности препаратов и обеспечения возможности сравнения с контролем, а также для определения «нагрузки болезнью» для пациента и общества. Новый инструмент – SCTC-DI – изучен недостаточно и требует дальнейшей апробации для более широкого применения. В данном проспективном исследовании получена характеристика выраженности и структуры необратимых повреждений в современной когорте пациентов

с ССД. Средние значения SCTC-DI в нашей когорте отражают умеренную тяжесть повреждений в целом, что отчасти подтверждает разброс индивидуальных показателей, которые не достигают высоких значений и далеки от максимальных. Низкую степень повреждений ($SCTC-DI \leq 5$) исходно имели 27 (36%) пациентов, большая же часть была отнесена к имеющим умеренную и тяжелую степень повреждений ($SCTC-DI > 5$). Для сравнения можно отметить, что медиана SCTC-DI в когортах пациентов с ССД, принимавших участие в его разработке, составила 6 (min–max: 0–33) [2], что близко к нашим данным и косвенно свидетельствует о схожести наших пациентов с пациентами в других ревматологических центрах.

Известно, что при ССД органические повреждения могут возникать достаточно рано. При этом ИП имеет более низкое значение у пациентов с небольшой давностью заболевания и закономерно увеличивается с течением времени. В прогностическом отношении важно, что у пациентов с более серьезными повреждениями, возникшими рано, в первые 2 года болезни, в последующие 3–4 года активно продолжается накопление повреждений [11]. Было также отмечено, что при обращении в первые 2 года болезни SCTC-DI обычно ниже у пациентов с лимитированной формой болезни по сравнению с диффузной [12]. В нашей когорте диффузная и лимитированная формы по тяжести статистически значимо не различались ни в первой, ни во второй точке исследования, что, возможно связано с большой продолжительностью заболевания (более 7 лет при включении в исследование). Особенности нашей когорты были преимущественно хроническое течение, превалирование лимитированной формы и постоянная терапия, что в целом не способствовало нарастанию числа повреждений за год наблюдения. Т. е. в нашей выборке пациентов наблюдение в течение 1 года оказалось слишком коротким для выявления нарастания SCTC-DI. Более того, уменьшение SCTC-DI у половины пациентов предполагается, что им была назначена адекватная терапия.

В структуре органических повреждений в нашей когорте исходно превалировало поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 81%), остальные локализации повреждений встречались часто (в 58–45% случаев), и реже всего выявлялось поражение почек (7%). Профиль органических повреждений в нашем исследовании сходен с таковым в работах других авторов [8, 13]. Очевидно, что спектр органических повреждений зависит от многих факторов, включая давность заболевания, клиническую форму, темпы прогрессирования, терапию, и может заметно различаться в разных когортах.

При оценке SCTC-DI в динамике нами было отмечено небольшое, но статистически значимое снижение его среднего значения (с 7,5 до 7 баллов) в группе в целом. При этом индивидуальные значения SCTC-DI либо уменьшились (у половины пациентов), либо оставались стабильными (у 16%); ухудшение было только у трети больных. Такая «положительная» динамика противоречит как сути понятия ИП, так и имеющимся данным других авторов о прогрессивном нарастании повреждений необратимого характера, вызванных болезнью. Ранее в ретроспективных исследованиях было показано, что SCTC-DI с течением времени отчетливо возрастает [7]. Соответственно, доля пациентов с умеренными и тяжелыми повреждениями также увеличивалась. В частности, доля пациентов с умеренным и тяжелым повреждением ($SCTC-DI > 4$) увеличилась с 9%

в момент постановки диагноза до 34% после 10 лет наблюдения. В той же работе было подтверждено, что SCTC-DI является прогностическим фактором смертности [7]. В связи с этим нужно отметить, что в нашей когорте, несмотря на уменьшение значения SCTC-DI в целом, степень тяжести уменьшилась до легкой только у 6 (8%) пациентов. В конце исследования общее число пациентов с умеренной или тяжелой степенью повреждений ($SCTC-DI > 5$) несколько увеличилось – с 47 до 50. При этом переход из легкой в более тяжелую степень повреждения («ухудшение») произошел у 9 (12%) пациентов. Это означает, что в нашей когорте позитивные сдвиги в средних значениях SCTC-DI, произошедшие за год наблюдения, были достаточно скромными и существенно не изменили общую структуру тяжести повреждений. Ранее российский опыт применения SCTC-DI показал, что за 5-летний период наблюдения (по ретроспективным данным) его среднее значение повысилось, а доля пациентов с $SCTC-DI > 1$ увеличилась более чем на 10% [8].

На значение SCTC-DI влияет спектр повреждений, который закономерно меняется со временем. В процессе динамического наблюдения структура и выраженность основных повреждений в нашей когорте также изменились. Наиболее заметным было улучшение со стороны периферических сосудистых нарушений, которое сопровождалось статистически значимым снижением частоты дигитальных язвочек (табл. 1). Также часто отмечены позитивные сдвиги со стороны ЖКТ – уменьшение симптомов гипотонии пищевода и признаков ГЭРБ. Не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи применения какого-либо класса вазоактивных препаратов с динамикой SCTC-DI как у всех обследованных больных, так и среди пациентов с сосудистыми изменениями, выявленными на первом визите (для всех препаратов $p \geq 0,05$). В то же время, учитывая, что все включенные в исследование больные получали «сосудистую» терапию, а 34 (72%) пациента – комбинацию трех и более препаратов с различными механизмами действия, достоверно определить ее влияние на исход сосудистого повреждения в рамках данного исследования не представлялось возможным. Аналогично этому дизайн исследования не позволил установить взаимосвязь динамики повреждения ЖКТ с наличием в схеме лечения прокинетиков и антисекреторных препаратов у включенных в анализ пациентов ($p \geq 0,05$). При этом отчетливой связи применения ГК, РТМ или цитостатиков с динамикой показателей сосудистого и желудочно-кишечного повреждения также не отмечалось ($p \geq 0,05$).

Из всех проанализированных проявлений отрицательная динамика отмечалась только со стороны сердечно-сосудистой системы. Увеличение счета сердечно-сосудистых нарушений наблюдалось у 32 (43%) пациентов ($p = 0,027$). Основные составляющие этой части SCTC-DI – легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка, выраженный перикардиальный выпот – не изменились. Значительно увеличилась лишь частота «заболевания миокарда, связанного с ССД». Этот совокупный параметр в исходной формулировке авторов индекса отличается недостаточной определенностью, но включает наличие систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ. Ухудшение, выявленное в разделе сердечно-сосудистых повреждений, может быть связано как с особенностями нашей когорты, так и с недостаточно стандартизованными методами определения

диастолической и систолической дисфункции. Нельзя исключить влияния причин, не связанных с ССД, например, нарастания хронической сердечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии и др. Причины значительного увеличения доли пациентов с кардиоваскулярной патологией в динамике не ясны и требуют дальнейшего изучения.

Кроме определенных затруднений в оценке «заболевания миокарда, связанного с ССД», мы столкнулись и с другими трудностями в подсчете индивидуальных значений ИП у конкретного пациента. Трудности технического характера уже были упомянуты в разделе «Методы», где указывалась малая доступность катетеризации правых отделов сердца для определения ЛАГ в реальной практике. Поэтому мы модифицировали этот параметр и заменили ЛАГ на ЛГ, которая определялась с помощью трансторакальной ЭхоКГ (очевидно, что это в значительной степени объясняет достаточно высокую долю пациентов с ЛГ в нашей когорте). Аналогичную модификацию в подсчете SCTC-DI мы увидели в работе китайских коллег, которые определяли ЛАГ по суррогатному маркеру из данных ЭхоКГ [13]. Этот пример показывает, что в научных исследованиях вынужденно применяются модификации оригинального SCTC-DI, что, безусловно, меняет подход к его вычислению и затрудняет сопоставление полученных результатов.

Важно, что к оценке выраженности отдельных органных изменений имеются определенные требования (предложенные авторами индекса), включающие участие квалифицированных специалистов. Например, подчеркивается, что для оценки тяжести дисфункции правого желудочка необходим «опытный кардиолог», а для определения по данным компьютерной томографии высокого разрешения объема повреждения паренхимы легких более 20% нужен опытный рентгенолог. Для того чтобы считать снижение форсированной жизненной емкости легких менее 70% признаком интерстициального поражения легких, следует исключить слабость дыхательной мускулатуры, что клинически затруднительно, а с помощью инструментальных методов (например, ультразвукового исследования диафрагмы) малодоступно.

Еще один важный вопрос возникает в отношении оценки тех повреждений, которые потенциально обратимы и на практике часто курабельны — это дигитальные язвы, симптомы ГЭРБ и признаки псевдообструкции кишечника, перикардиальный выпот более 1 см, диастолическая дисфункция ЛЖ и др. Выраженность таких проявлений может быть обусловлена не только необратимыми изменениями, но и активностью болезни и/или неадекватной терапией. Можно добавить, что необратимость некоторых проявлений в SCTC-DI исходно оценивается неточно (если не сказать приблизительно), т. е. только со слов пациента, например, ежедневное использование глазных капель как показатель ксерофтальмии, потеря веса >10% за последние 12 мес. и др.).

Уже первый опыт использования SCTC-DI показал, что некоторые его параметры являются потенциально обратимыми проявлениями заболевания. Вопросы по дефинициям необратимых изменений при ССД возникли сразу после публикации, в которой был предложен SCTC-DI [14]. Различия между активностью заболевания и формированием повреждений, возникших вследствие этой активности, — ключевой аспект в лечении многих рев-

матических болезней, который определяет позицию врача в выборе терапии в конкретной ситуации. Для клинициста четкая фиксация необратимости какого-либо состояния означает, что добавление любой терапии не даст улучшения. Поэтому наличие надежных инструментов по количественному определению активности и степени повреждений и возможности их различать имеет огромное значение. В настоящее время вследствие недостаточно полного понимания механизмов патогенеза ССД необратимыми представляются некоторые изменения, которые потенциально являются обратимыми. Меняющиеся и углубляющиеся представления о патогенезе ССД в перспективе, по-видимому, позволят более правильно отличать необратимые изменения от обратимых.

Вероятность неточностей и ошибок при оценке отдельных параметров SCTC-DI возрастает в ретроспективных исследованиях, которые пока преобладают в публикациях. По медицинским документам не может быть оценена или определяется весьма приблизительно, например, проксимальная мышечная слабость. Этот параметр оценивается при клиническом осмотре по отведению плеча и/или сгибанию бедра или колена, если имеется менее 5 из 5 баллов (но не из-за контрактуры или боли). Врач должен не только выполнить мышечный тест, но и записать результат в медицинских документах, что не всегда попадает в базы данных. Некоторые параметры SCTC-DI могут недооцениваться и на практике редко описываются. Примером может служить характерная для склеродермической васкулопатии эктазия антральных сосудов желудка («арбузный желудок») — расширение мелких кровеносных сосудов в пилорическом отделе желудка в виде длинных красных полос, напоминающих полоски на арбузе. Эта хорошо видимая при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) патология не всегда описывается врачом-эндоскопистом в протоколе. Очевидно, что врачам-ревматологам необходимо распространять информацию, касающуюся параметров SCTC-DI, смежным специалистам, чтобы она шире внедрялась в реальную практику.

В некоторых современных публикациях, где SCTC-DI оценивался ретроспективно, эти трудности явно прослеживаются. Например, в новой интересной работе, изучавшей варианты динамических изменений SCTC-DI, четыре параметра индекса вообще не были включены в анализ, так как в базах данных они отсутствовали (это кальциноз, осложненный инфекцией или требующий хирургического вмешательства, эктазия антральных сосудов желудка, подтвержденная при ЭГДС, дисфункция правого желудочка и контрактуры мелких суставов) [12]. Поэтому максимальное значение SCTC-DI в этой работе составило 42, а не 55 баллов, и среднее значение SCTC-DI в данной группе пациентов трудно сравнивать с соответствующим показателем в работах, выполненных проспективно.

Мы впервые в России изучили динамику SCTC-DI при ССД проспективно и обнаружили, что выполнение всех условий выявления отдельных видов повреждений и их корректная количественная оценка связаны с существенными трудностями, которые влияют на результаты. В настоящее время эти трудности и недостатки SCTC-DI не позволяют внедрять его более широко, в частности для оценки результатов РКИ, и, на наш взгляд, требуют усовершенствования данного индекса. Очевидны также преимущества проспективного использования SCTC-DI для научных исследований.

Влияние фармакотерапии на значения SCTC-DI практически не изучено. Различная степень его ухудшения отмечалась в наблюдательном исследовании пациентов с диффузной формой ССД, у которых общее состояние через год оценивалось с помощью композитного индекса ответа на терапию (CRISS, Composite Response Index) [15]. У пациентов с клиническим улучшением на фоне терапии (треть больных) отмечалось меньшее накопление повреждений по сравнению с пациентами без улучшения.

Полученные нами данные показали взаимосвязь уменьшения SCTC-DI с активной терапией болезни. Оказалось, что у пациентов, получавших более активную или адекватную поддерживающую терапию, не только не произошло нарастания необратимых повреждений, но и, напротив, отмечено улучшение этого показателя. Уменьшение SCTC-DI в целом было статистически значимо связано с использованием в период исследования пероральных ГК ($p=0,011$), а также с применением ЦФ в анамнезе ($p=0,015$). Достаточно большое число пациентов с улучшением значений SCTC-DI также получали РТМ, однако взаимосвязь со значениями SCTC-DI была статистически не значимой. В нашей когорте улучшение происходило преимущественно за счет сосудистых повреждений и симптомов поражения ЖКТ, что является дополнительным подтверждением обратимости этих изменений за короткий период, а также того, что их оценка в имеющихся формулировках не подходит для оценки их необратимости.

Наши результаты находятся в определенном соответствии с данными Y. Yalçinkaya и соавт. [16], которые, в частности, оценивая изменения SCTC-DI после года терапии РТМ, отметили улучшение отдельных параметров индекса, что указывало на их обратимость. В этой работе активность заболевания статистически значимо снизилась, но общий ущерб здоровью (оцененный по среднему значению SCTC-DI) увеличился после первого года терапии РТМ, а SCTC-DI ≥ 11 ассоциировался со смертностью ($p=0,035$). Можно предположить, что улучшение по некоторым параметрам SCTC-DI связано с активностью, и до оценки SCTC-DI пациенты получали неадекватную терапию. Возможно, для признания проявлений болезни необратимыми нужно более длительное (т. е. более 6 месяцев, предложенных создателями индекса) наблюдение и, соответственно, лечение. Интересно, что при разработке SCTC-DI в 2019 г. авторы уже предполагали возможность пересмотра некоторых пунктов, поскольку терапия ССД улучшается, и некоторые проявления заболевания лучше отвечают на новые подходы к терапии и становятся обратимыми [2]. Ранее уже отмечалось, что это особенно актуально для проявлений со стороны ЖКТ и сосудов, для которых отсутствуют полностью подтвержденные показатели как активности, так и повреждения [6]. В нашей работе именно эти проявления повреждений уменьшились, что в целом повлияло на значение SCTC-DI в конце исследования.

Заключение

Являясь первым валидированным методом количественной оценки повреждений, вызванных ССД, новый ИП потенциально будет способствовать лучшему изучению эволюции заболевания, в частности изучению процесса накопления повреждений во времени. Особый интерес представляют индивидуальные варианты темпов нарастания повреждений, что важно для выявления пациентов, которые будут иметь неблагоприятный прогноз и требуют ранней агрессивной терапии. В этом плане интересно исследование, выделившее три различных траектории нарастания повреждений [11]. Оно было направлено на выявление возможных различий в траекториях накопления ущерба с ранних стадий ССД и на изучение проявлений, связанных с различными траекториями. Было отмечено, что пациенты с более высоким SCTC-DI при включении в исследование достаточно рано – в течение 2 лет от начала заболевания – уже приобрели первые необратимые изменения и далее отличались быстрым нарастанием повреждений. Эта «плохая» траектория ассоциировалась с пожилым возрастом, мужским полом, диффузным поражением кожи, симптомом крепитации сухожилий в дебюте и повышенным уровнем С-реактивного белка. В то же время носительство антицентромерных антител имело протективное значение, т. е. ассоциировалось с медленным нарастанием повреждений. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния различных методов лечения на накопление повреждений и изучение способов практического прогнозирования траекторий накопления повреждений у конкретного пациента. Особый интерес вызывает возможность применения SCTC-DI в РКИ. Однако анализ имеющихся недостатков данного индекса выявляет существенные ограничения в его использовании, что означает необходимость дальнейшей работы для валидации SCTC-DI и имеющихся показателей необратимого повреждения при ССД.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

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

1. Ferdowsi N, Stevens W, Baron M, Nikpour M. Damage indices in rheumatic diseases: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):27-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.007
2. Ferdowsi N, Huq M, Stevens W, Hudson M, Wang M, Tay T, et al.; Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index

Working Group, The Australian Scleroderma Interest Group, Canadian Scleroderma Research Group; Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index Working Group, The Australian Scleroderma Interest Group, Canadian Scleroderma Research Group. 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(6):807-816. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214764
3. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401(10373):304-318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0
 4. Clements PJ. Measuring disease activity and severity in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 1995;7(6):517-521.
 5. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437-2444. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
 6. Tay T, Huq M, Ferdowsi N, Stevens W, Sahhar J, Ngian GS, et al. Early accrual of organ damage in systemic sclerosis: Rationale for development of a disease damage index. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(2):127-134. doi: 10.5301/jsrd.5000239
 7. Lazzaroni MG, Moschetti L, Breda M, Franceschini F, Airò P. Long-term organ damage accrual and late mortality in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(8):1541-1548. doi: 10.55563/clinexprheumatol/2xiitt
 8. Петров АВ, Крутиков ЕС, Гаффарова АС, Петров АА, Горлов АА. Динамика индекса повреждения у больных системной склеродермией: ретроспективный анализ за пятилетний период. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):42-47. [Petrov AV, Krutikov ES, Gaffarova AS, Petrov AA, Gorlov AA. Damage index changes in patients with systemic sclerosis: A retrospective analysis over a five-year period. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):42-47 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-42-47
 9. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
 10. Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: Analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e001103. doi: 10.1161/JAHA.114.001103
 11. Barbacki A, Baron M, Wang M, Zhang Y, Stevens W, Sahhar J, et al.; Australian Scleroderma Interest Group and the Canadian Scleroderma Research Group. Damage trajectories in systemic sclerosis using group-based trajectory modeling. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):640-647. doi: 10.1002/acr.24873
 12. Mackie SL, Dejado C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: Executive summary. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):487-494. doi: 10.1093/rheumatology/kez664
 13. Li Z, Xu D, Jiang X, Su Y, Mu R. Anemia is an indicator for worse organ damage trajectories in patients with systemic sclerosis: A retrospective study. *J Clin Med*. 2022;11(17):5013. doi: 10.3390/jcm11175013
 14. Jain S, Sharma SK. Differentiating disease activity from damage in systemic sclerosis: It's still early days! *Ann Rheum Dis*. 2020;78:e98. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215588
 15. Zheng B, Wang M, Stevens W, Proudman S, Nikpour M, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group; Australian Scleroderma Interest Group. Associations between the Composite Response Index in diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (CRISS), survival and other disease measures. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151973. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151973
 16. Yalçinkaya Y, Artım Esen B, Amikishiyev S, Aliyeva N, Gül A, Öcal L, Inanç M. Efficacy of rituximab on disease activity, severity, and disease-related damage in patients with immunosuppressive-resistant systemic sclerosis. *Turk J Med Sci*. 2023;53(6):1704-1712. doi: 10.55730/1300-0144.5739

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

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Колтакова А.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>

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

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

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

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

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