

Динамические изменения индекса активности и суммарного индекса тяжести у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких за 5-летний период наблюдения

Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Ольга Борисовна Овсянникова;
sorry_84@mail.ru

Contact: Olga Ovsyannikova;
sorry_84@mail.ru

Поступила 08.04.16

Системная склеродермия (ССД) — это системное заболевание, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) служит одним из основных проявлений ССД. Определение активности и тяжести ССД затруднено, так как очень сложно разграничить фиброзные и воспалительные изменения, которые в большинстве случаев взаимосвязаны и имеют схожую клиническую картину.

Цель исследования — оценка значения индекса активности (ИА) и суммарного индекса тяжести (СИТ) для динамического наблюдения больных ССД с различным течением ИПЛ.

Материал и методы. В исследование было включено 77 пациентов с ССД и ИПЛ, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, средний возраст на момент включения составил 46 ± 13 лет. Всем больным выполняли компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки, определяли значение СИТ и ИА при включении в исследование и в среднем через 59 ± 12 мес. В зависимости от динамики легочных изменений за 5-летний период наблюдения по данным КТВР пациенты были разделены на три группы: в первую вошли больные с положительной динамикой ($n=16$), во вторую — без динамики ($n=39$); в третью — с отрицательной динамикой ($n=22$). Заболевание расценивалось как активное при значении ИА ≥ 3 баллов.

Результаты и обсуждение. Средние значения ИА для всей когорты пациентов были невысокими и существенно не изменились за период наблюдения, составив $2,1 \pm 1,55$ и $2,37 \pm 1,55$ ($p > 0,05$) в начале и в конце исследования соответственно. Через 5 лет только в группе 3 значения ИА были > 3 баллов. При включении в исследование значения ИА в группах достоверно не различались, однако через 5 лет в группе 3 ИА стал достоверно выше, чем в группах 1 и 2 ($p=0,004$ и $p=0,03$ соответственно). СИТ за время наблюдения существенно не изменился и составил в среднем $6,5 \pm 2,5$ и $6,9 \pm 2,3$ соответственно при включении и в конце исследования. При этом в группах 1 и 2 СИТ имел тенденцию к снижению, а в группе 3 он достоверно увеличился ($p=0,006$) и в конце исследования был достоверно выше, чем в группе 1 ($p=0,002$). Наблюдались прямая корреляция ИА и СИТ в общей когорте пациентов, как на момент включения, так и через 5 лет ($R=0,57$ и $R=0,53$ при $p < 0,05$). Выявлены прямые корреляции между индексами внутри групп 2 ($R=0,51$ и $R=0,37$) и 3 ($R=0,67$ и $R=0,71$ на момент включения и в конце наблюдения соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. В нашей работе ИА и СИТ отражали динамику ИПЛ у больных ССД. Прогрессирование ИПЛ по данным КТВР сопровождалась достоверным нарастанием значений ИА и СИТ, они прямо коррелировали между собой. Таким образом, ИА и СИТ могут использоваться для динамического наблюдения, отражая прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; индекс атерогенности; суммарный индекс тяжести.

Для ссылки: Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н. 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):312–317.

CHANGES OF ACTIVITY INDEX AND TOTAL SEVERITY INDEX IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND INTERSTITIAL LUNG DISEASE OVER A 5-YEAR FOLLOW-UP PERIOD Ovsyannikova O.B., Ananyeva L.P., Lesnyak V.N., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V.

Systemic sclerosis (SS) is a systemic disease, the basis for which is microcirculatory disorders, inflammation, and generalized fibrosis. Interstitial lung disease (ILD) is one of the primary manifestations of SS. Assessment of SS activity and severity is hindered as it is very difficult to differentiate fibrous and inflammatory changes that are mostly interrelated and have a similar picture.

Objective: to estimate activity index (AI) and total severity index (TSI) for the follow-up of SS patients with different variants of ILD.

Subjects and methods. The investigation enrolled 77 patients with SS and ILD, who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; their mean age at inclusion was 46 ± 13 years. All the patients underwent high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest and determination of TSI and AI scores at baseline and after an average of 59 ± 12 months. According to the time course of HRCT revealed pulmonary changes over a 5-year follow-up, the patients were divided into 3 groups: 1) patients with improvement ($n=16$); 2) those without changes ($n=39$); 3) those with deterioration ($n=22$). The disease was regarded as active with AI scores of ≥ 3 .

Results and discussion. The mean AI scores for the entire patient cohort were low and substantially unchanged during the follow-up period, amounting to 2.1 ± 1.55 and 2.37 ± 1.55 ($p > 0.05$) at the start and at the end of the investigation, respectively. Following 5 years, only Group 3 showed AI scores of > 3 . At inclusion, the groups did not differ in AI scores; however, 5 years later AI became significantly higher in Group 3 than that in Groups 1 and 2 ($p = 0.004$ and

$p=0.03$, respectively). During the follow-up, TSI remained substantially unchanged and averaged 6.5 ± 2.5 and 6.9 ± 2.3 at inclusion and at the end of the investigation, respectively. Moreover, TSI tended to decline in Groups 1 and 2; but it significantly increased in Group 3 ($p = 0.006$) and at the end of the investigation it was significantly higher than that in Group 1 ($p = 0.002$). There was a direct correlation between AI and TSI in the total cohort of patients both at baseline and 5 years later ($R = 0.57$ and $R = 0.53$; $p < 0.05$). Direct correlations were found between the indices within Groups 2 ($R = 0.51$ and $R = 0.37$) and 3 ($R = 0.67$ and $R = 0.71$) at baseline and at the end of the follow-up, respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. In our investigation, AI and TSI reflected the course of ILD in patients with SS. ILD progression, as evidenced by HRCT, was followed by a significant increase in AI and TSI scores; they directly correlated between. Thus, AI and TSI may be used for monitoring progression of the disease.

Key words: systemic sclerosis; interstitial lung disease; activity index; total severity index.

For reference: 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):312-317 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-312-317>

Введение

Прогрессирующий системный склероз, или системная склеродермия (ССД), – системное заболевание, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1]. ССД сопровождается характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно.

ССД отличается многообразием клинических форм и вариантов течения. Поражение легких при ССД включает в себя интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочную гипертензию (ЛГ). Известно, что ИПЛ и ЛГ являются основными причинами смерти при ССД, на их долю приходится соответственно 33 и 28% летальных исходов [2]. ИПЛ – одно из основных проявлений ССД, его частота варьирует от 16 до 100% в зависимости от этнической принадлежности пациентов и методов обследования [3–6]. ИПЛ характеризуется поражением интерстициальной ткани легкого с различным сочетанием процессов воспаления и фиброза. Морфологическая картина изменений в легочной ткани детально описана в работах отечественных и зарубежных авторов и заключается в разрастании соединительной ткани в межальвеолярных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, преимущественно в базальных отделах и субплеврально [1, 7, 8]. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки ИПЛ выявляется более чем в 90% случаев [9]. Снижение форсированной жизненной емкости легких, диффузионной способности легких (ДСЛ), рестриктивные изменения по данным функциональных легочных тестов выявляются у 40–75% больных [10].

Определение активности и тяжести ССД затруднено, так как очень сложно разграничить фиброзные и воспалительные изменения, которые в большинстве случаев взаимосвязаны и имеют схожую клиническую картину. В 2003 г. Т.А. Medsger и соавт. [11, 12] дали определение тяжести и активности ССД: тяжесть заболевания отражает общее его воздействие на функцию органов, включает в себя обратимый и необратимый компоненты; активность является обратимым компонентом тяжести, который в течение заболевания может исчезнуть либо привести к незначительным или тяжелым повреждениям органов [12].

Трудности определения активности при ССД возникают из-за ряда факторов. Во-первых, у многих пациентов, особенно с лимитированной формой заболевания, наблюдается медленно прогрессирующее течение, без четких признаков воспаления. Во-вторых, лабораторные показате-

тели воспалительной активности, такие как СОЭ и уровень С-реактивного белка, редко повышены при ССД и поэтому малоинформативны. В 2001 г. Европейской группой по изучению ССД (European Scleroderma Study Group – EScSG) был разработан индекс активности (ИА), который включает в себя 10 признаков с «весом» каждого от 0,5 до 2 баллов. Сумма баллов соответствует общей активности болезни, ее максимально возможное значение – 10. При ИА ≥ 3 баллов заболевание расценивают как активное, при ИА < 3 – как неактивное [13, 14].

На ранней стадии заболевания, когда имеется потенциальная возможность предотвратить развитие тяжелой фиброзной и сосудистой патологии, улучшить качество жизни больных и прогноз ССД, кроме определения активности особую ценность представляет оценка тяжести заболевания.

В 1999 г. Т.А. Medsger и соавт. [11] разработали и представили собственную шкалу тяжести для ССД. Они определили 9 систем, которые вошли в шкалу, и разработали счет тяжести поражения для каждой из них. При этом учитывалось прогрессирование кожных, сосудисто-трофических проявлений, патологии внутренних органов (легкие/сердце), субъективно оцениваемых пациентом, а также данные физикального, инструментального (например, ДСЛ) и лабораторного методов обследования [11].

Цель нашего исследования – оценка значения суммарного индекса тяжести (СИТ) и ИА для динамического наблюдения больных ССД с разным течением ИПЛ по данным КТВР.

Материал и методы

В исследование было включено 77 пациентов (72 женщины и 5 мужчин) с достоверным диагнозом ССД в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. [4]. Критерием включения в исследование было наличие ИПЛ, подтвержденного данными КТВР. Больные проспективно наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2006–2008 по 2010–2013 гг. Их возраст на момент включения составлял в среднем 46 ± 13 лет, давность заболевания от первого не-Рейно синдрома – $7,4\pm 6,6$ года, длительность наблюдения – 5 лет (59 ± 11 мес). У 24 пациентов была диффузная и у 53 – лимитированная форма ССД. Все больные получали соответствующее международным рекомендациям лечение сосудистыми, противовоспалительными и/или иммуносупрессивными препаратами [15].

КТВР органов грудной клетки была выполнена с использованием аппарата Light Speed VCT select, напряжение питания рентгеновской трубки составило 120 кВ,

толщина среза — 5 мм с реконструкцией 1,25, направление сканирования от головы к ногам. Исследование проводилось одним рентгенологом, который оценивал динамику изменений в легочной паренхиме как положительную (улучшение), отрицательную (ухудшение) или состояние без перемен (динамика отсутствует). Для оценки динамики ИПЛ учитывалось изменение следующих параметров:

- 1) воздушности легочной паренхимы;
- 2) выраженности ретикулярного интерстициального компонента;
- 3) размеров полостных образований;
- 4) выраженности бронхоэктатического компонента;
- 5) размеров зон «матового стекла»;
- 6) перибронхиального интерстиция.

Для оценки активности и тяжести заболевания использовали ИА и СИТ, которые определялись при включении в исследование и через 5 лет. Составляющие ИА клинические и лабораторные параметры оценивали в баллах, после чего вычисляли общий индекс активности ССД. Выраженность поражения кожи оценивали с помощью модифицированного кожного счета Rodnan, представляющего сумму баллов по 17 анатомическим участкам тела (лицо, грудь, живот, симметричные отделы конечностей), в каждом из этих участков оценивали степень уплотнения кожи в баллах (от 0 до 3), где 0 — уплотнение отсутствует, 1 — незначительное (кожа собирается в складку), 2 — умеренное (кожа плохо собирается в складку), 3 — значительное уплотнение (кожа не собирается в складку) [16].

Изменения со стороны кожных покровов (Δ кожи), синдрома Рейно (Δ сосудов), сердца и легких (Δ сердца/легких) за месяц, предшествующий госпитализации, выявлялись при опросе больного. Наличие склеродемы (плотный отек кистей), дигитальных некрозов и артрита определяли при осмотре. Исследование функции внешнего дыхания осуществляли с помощью аппарата Master Screen PFT фирмы Viasys. ДСЛ оценивали методом однократного вдоха и выражали в процентах от должных значений; нормальными значениями считали 80–120%. Уровень компонентов комплемента (С3 и/или С4) определяли в сыворотке крови пациента методом иммунонефелометрии на приборе Simens.

При анализе клинических проявлений ССД учитывалась тяжесть поражения по 9 индексам тяжести, разработанным Т.А. Medsger и соавт. [11]. Авторы предложили определять индексы тяжести общих симптомов и пораженных органов и систем по совокупности результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Для каждой системы индекс определяется по 4-балльной шкале: 0 — нет изменений, 1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — выраженные, 4 — крайне тяжелые изменения. Оценку кожи, суставов и мышц проводят по клиническим параметрам, а также по результатам ультразвукового исследования (УЗИ). Для характеристики патологии легких используют данные функциональных легочных тестов, КТВР легких, оценка одышки по NYHA; функцию сердца оценивали по данным электрокардиографии и эхокардиографии. Заключение о вовлечении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) основано на жалобах больных и/или результатах эзофагогастродуоденоскопии. В последующем было предложено суммировать баллы для подсчета СИТ [17–19]. Максимальное

значение СИТ для всех систем составляет 36 баллов; чем больше сумма баллов, тем выше степень тяжести болезни. В нашей работе при оценке всех органов и систем с помощью индекса тяжести мы не зарегистрировали поражения почек, поэтому не включили данную систему в СИТ, и максимальное значение СИТ в нашем исследовании составило 32 балла.

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для анализа значимости различий количественных показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовали t-критерий Стьюдента. Для анализа качественных данных использовали метод таблиц сопряженности с вычислением критерия Fisher. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для объективизации изменений легочной паренхимы в динамике мы использовали КТВР органов грудной клетки, выполненную на одном аппарате, и ее результаты оценивались одним рентгенологом-экспертом. Анализ данных КТВР показал, что динамические изменения носили разнонаправленный характер. Положительная динамика (улучшение) была отмечена у 16 (21%) больных; в половине случаев (39 больных, 50%) отчетливых изменений за 5 лет не выявлено, и в 22 (29%) случаях наблюдалось прогрессирование ИПЛ. Возраст больных с положительной динамикой изменений в легких был достоверно меньше, чем в других группах (см. таблицу). При этом длительность заболевания и давность синдрома Рейно на момент включения в исследование достоверно не отличались от таковых в других группах ($p > 0,05$). Лимитированная форма превалировала во всех группах. Соотношение числа больных с диффузной и лимитированной формами было следующим: группа 1 — 1:7, группа 2 — 1:2, группа 3 — 1:1,75. Число больных, имевших антитела к СКЛ-70 на момент включения, было выше в группе 3, и только в этой группе оно возросло и стало через 5 лет достоверно выше, чем в группах 1 и 2 ($p = 0,004$ и $p = 0,02$ соответственно). На момент включения в исследование антицентромерные антитела (АЦА) выявлялись только в группах 1 и 2. Число больных, получавших циклофосфан, в конце наблюдения в группе 1 было достоверно ниже, чем в группе 3 ($p = 0,01$). Частота приема глюкокортикоидов (ГК) в трех группах не различалась, как на момент включения, так и в конце наблюдения.

Таким образом, в группу с положительной динамикой ИПЛ вошли пациенты более молодого возраста, у которых лимитированная форма встречалась в 7 раз чаще, чем диффузная, и реже, чем у остальных, выявлялись антитела к СКЛ-70. В группах без динамики и с отрицательной динамикой ИПЛ соотношение числа больных с лимитированной и диффузной формами составляло 2:1 и 1,75:1 соответственно. У пациентов с отрицательной динамикой антитела к СКЛ-70 встречались достоверно чаще, чем в других группах.

В общей когорте больных ИА за период наблюдения практически не изменился и составил в среднем $2,1 \pm 1,56$ в начале и $2,36 \pm 1,54$ в конце исследования ($p > 0,05$). При включении значения ИА в 1, 2 и 3-й группах существенно не различались (рис. 1).

За период наблюдения только у больных с отрицательной динамикой ИПЛ произошло достоверное увели-

Клиническая характеристика больных ССД в группах с разной динамикой ИПЛ

Клинические параметры	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=39)	Группа 3 (n=22)
Возраст на момент включения, годы, M±δ	37,6±13,6	47,6±12,1	49,8±13,2
Длительность заболевания, годы, M±δ	5,3±4,3	7,8±7,1	8,1±6,8
Давность синдрома Рейно, годы, M±δ	7,2±6,2	9,7±9,9	9,3±8,1
Форма, n (%):			
лимитированная	14 (87,5)	26 (66,7)	14 (63,6)
диффузная	2 (12,5)	13 (33,3)	8 (36,4)
Антитела к СКЛ-70, n (%):			
исходно	5 (31)	18 (46)	13 (59)
через 5 лет	5 (31)	18 (46)	17 (85)
АЦА, n (%):			
исходно	4 (25)	10 (26)	0
через 5 лет	4 (25)	8 (22)	1 (4,5)
Лечение циклофосфаном, n (%):			
исходно	2 (12,5)	7 (20)	7 (31)
через 5 лет	4 (25)	12 (31)	12 (55)
Лечение ГК, n (%):			
исходно	11 (69)	27 (69)	18 (82)
через 5 лет	15 (94)	35 (90)	20 (91)

чение ИА ($p < 0,04$), и среднее его значение в конце исследования было >3 баллов, что свидетельствует о повышении активности заболевания. В конце исследования средние значения ИА в группе 3 стали достоверно выше, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,01$ и $p < 0,04$ соответственно). Таким образом, ухудшение рентгенологической картины в легких сопровождалось повышением общей активности заболевания.

СИТ для всей когорты пациентов за время наблюдения существенно не изменился и составил в среднем $6,5 \pm 2,5$ и $6,9 \pm 2,3$ соответственно на момент включения и в конце исследования (рис. 2).

На момент включения значения СИТ у наших больных не были высокими и достоверно нарастали за период наблюдения только в группе с отрицательной динамикой ИПЛ ($p = 0,006$). Самые высокие значения СИТ через 5 лет были зарегистрированы в группе 3, а самые низкие – в группе 1. При этом СИТ в группе 3 через 5 лет стал достоверно выше, чем в группе 1 ($p = 0,002$). Таким образом, повышение СИТ ассоциировалось с отрицательной динамикой по КТВР легких.

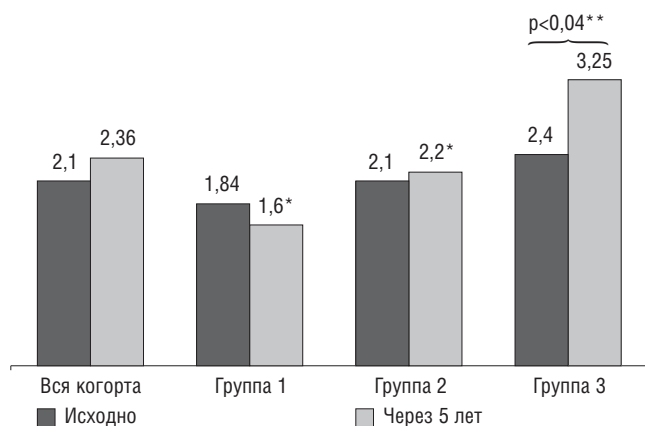


Рис. 1. Динамика индекса активности. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой 3; ** – $p < 0,04$, достоверное увеличение индекса активности в группе 3

Наблюдалась прямая корреляция между СИТ и ИА как на момент включения, так и через 5 лет для всей когорты пациентов, коэффициент корреляции по R. Kendall составил $0,57$ ($p < 0,05$) и $0,53$ ($p < 0,05$), для второй группы – $0,51$ ($p < 0,05$) и $0,37$ ($p < 0,05$), для третьей – $0,67$ ($p < 0,05$) и $0,71$ ($p < 0,05$) соответственно. Только в первой группе ИА и СИТ не коррелировали между собой.

Таким образом, ИА и СИТ отражают динамику ИПЛ по данным КТВР. У пациентов с отрицательной динамикой было зафиксировано достоверное нарастание как ИА, так и СИТ. СИТ прямо коррелировал с ИА во всей когорте, а также у пациентов в группах без динамики и с отрицательной динамикой ИПЛ.

Обсуждение

Проведенная работа основана на анализе результатов 5-летнего наблюдения больных ССД с ИПЛ по данным КТВР. У 50% из них картина ИПЛ за этот период существенно не менялась по данным КТВР, у 21% отмечалась положительная и у 29% – отрицательная динамика. Больные с положительной динамикой ИПЛ были досто-

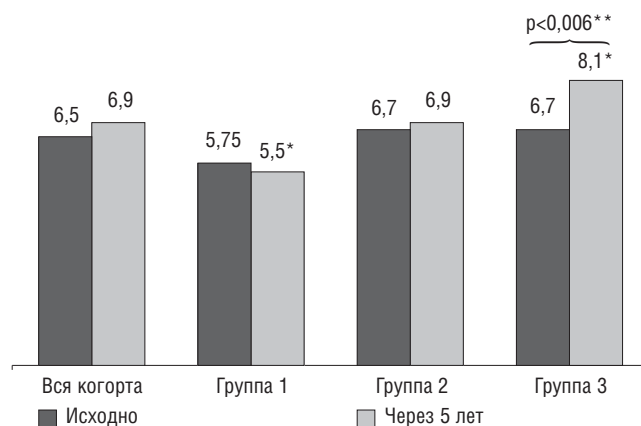


Рис. 2. Динамика суммарного индекса тяжести. * – $p < 0,05$, достоверные различия между группами 1 и 3; ** – $p < 0,006$, достоверное увеличение индекса активности в группе 3

верно моложе, чем остальные пациенты, лимитированная форма ССД у них встречалась в 7 раз чаще, чем диффузная, и реже, чем в других группах, выявлялись антитела к СКЛ-70. Это согласуется с данными других авторов: так, Н.Г. Гусева и соавт. [20] показали, что для больных ССД с поздним дебютом заболевания характерно развитие более тяжелой висцеральной патологии в первые 3 года болезни. В работах J.D. Reveille и соавт. [21] и G. Spence-Green и соавт. [22] антитела к СКЛ-70 обнаруживались у 40% пациентов с диффузной, менее чем у 10% — с лимитированной формой и примерно у 45% больных с ИПЛ [21, 22]. По данным V.D. Steen и соавт. [23] и S. Jacobsen и соавт. [24], наличие этих антител ассоциировалось с тяжестью ИПЛ. В 2015 г. S. Wangkaew и соавт. [25] на тайской популяции показали, что диффузная форма ассоциируется с более тяжелыми изменениями в легких по данным КТВР, а мужской пол и наличие антител к СКЛ-70, при отсутствии АЦА, являлись предикторами развития ИПЛ у пациентов с ранней ССД.

ИА был апробирован на российской когорте пациентов в 2013 г. В проспективное 12-месячное исследование было включено 90 больных ССД, в том числе 8 мужчин. У 57 пациентов была лимитированная, у 23 — диффузная и у 10 — перекрестная форма заболевания. В этой группе изменение индекса за 1 год наблюдения достоверно отражало клинический статус пациента, как по оценке врача, так и по объективным данным. Таким образом, ИА оказался чувствительным показателем для оценки динамики статуса больных за год: сохранение высоких значений ИА сопровождалось прогрессированием патологического процесса и нарастанием клинической симптоматики [26]. В нашей работе была проведена оценка взаимосвязи ИПЛ с тяжестью ССД и ее активностью. Среднее значение ИА для всей когорты больных на момент включения было невысоким и не превышало 3 баллов. Через 5 лет значения ИА у больных с положительной динамикой ИПЛ и без динамики оставались низкими, и только в группе с отрицательной динамикой они достоверно увеличились и заболевание оценивалось как активное. Эти данные имеют значение для оценки эффективности проводимой терапии и своевременной ее коррекции. Выявление активности на ранней стадии заболевания является неблагоприятным прогностическим фактором. В работе S. Vettori и соавт. [27] пятилетняя выживаемость больных ССД выше при ИА <3 (96,6%), при ИА от 3 до 5 она составила 92%, а при ИА >5 — 83,1%. ИА

широко используются в работах последних лет. Так, A. Lanteri и соавт. [18] исследовали сывороточный уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с ССД и его корреляции с активностью заболевания, используя индексы активности и тяжести. М.В. Budulgan и соавт. [28] оценивали взаимосвязь уровня сывороточного лептина с активностью ССД, а A. Olewicz-Gawlik и соавт. [29] — возможные взаимосвязи между сывороточным уровнем адипокинов и вовлечением внутренних органов (ИПЛ) у пациентов с ССД; в последнем случае уровень адипокинов обратно коррелировал с ИА ($p=0,04$) и прямо коррелировал с жизненной емкостью легких ($p=0,04$).

Наши пациенты на момент включения в исследование не имели высоких значений СИТ, что может отражать доброкачественность заболевания. Прогрессирование ИПЛ по данным КТВР сопровождалось достоверным нарастанием СИТ, в то время как в группах с положительной рентгенологической динамикой и без нее он существенно не менялся. В работе M. Radic и соавт. [30] показана взаимосвязь *Helicobacter pylori* с тяжестью ССД. При наличии этого микроорганизма изменения кожи, ЖКТ и сухожильно-связочного аппарата были достоверно более выражены, а СИТ был достоверно выше, чем при его отсутствии.

В нашей работе ИА и СИТ коррелировали между собой как на момент включения, так и через 5 лет во всей когорте пациентов: при отсутствии динамики ИПЛ и при отрицательной динамике, и только в группе с положительной динамикой такой корреляции не было. Отрицательная динамика ИПЛ по данным КТВР сопровождалась достоверным нарастанием ИА и СИТ.

Таким образом, ИА и СИТ могут использоваться для динамического наблюдения пациентов с ССД, отражая прогрессирование как ИПЛ, так и болезни в целом.

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

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. 65 с. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 65 p.]
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066608
3. Scussel-Lonzetti L, Loyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:154-67. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005
4. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
5. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1583-90. doi: 10.1164/ajrccm.149.6.8004317
6. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2437-44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
7. Rubio-Rivas M, Royo C, Semion CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:208-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010
8. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011 Mar;10(5):248-55. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.012

9. Mouthon L, Bereane A, Brauner M, et al. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclerodermie systemique. *Rev Mal Respir.* 2007;24:1035-46. doi: 10.1016/S0761-8425(07)92767-9
10. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903
11. Medsger TA Jr, Silman AJ, Stehen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999;26:1117-67.
12. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 Suppl 29:S42-6.
13. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of a preliminary activity index. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592
14. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients of 19 centers. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:585-91. doi: 10.1136/ard.60.6.585
15. Kowal-Bielecka O, Landeve R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):620-9. doi: 10.1136/ard.2008.096677
16. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, et al. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4:367-9.
17. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1117-22. doi: 10.1136/ard.60.12.1117
18. Lanteri A, Sobanski V, Langlois C, et al. Serum free light chains of immunoglobulins as biomarkers for systemic sclerosis characteristics, activity and severity. *Autoimmun Rev.* 2014 Sep;13(9):974-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.003. Epub 2014 Jul 25.
19. Vanthuyne M, Smith V, de Langhe E, et al. The Belgian Systemic Sclerosis Cohort: correlations between disease severity scores, cutaneous subsets, and autoantibody profile. *J Rheumatol.* 2012 Nov; 39(11):2127-33. doi: 10.3899/jrheum.120283
20. Гусева НГ, Волков АВ, Старовойтова МН. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. *Терапевтический архив.* 2004;(5):7-11 [Guseva NG, Volkov AV, Starovoitova MN. Features of clinical manifestations and course of systemic sclerosis depending on the sex and age of disease onset. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2004;(5):7-11 (In Russ.)].
21. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology, Ad Hoc Committee on Immunological Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic laboratory tests: anti-centromere, Scl-70 and nucleolar antibodies. *Arthritis Care Res.* 2003 June; 49(3): 399-412. doi: 10.1002/art.11113
22. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med.* 1997;103:242-8. doi: 10.1016/S0002-9343(97)00023-5
23. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:196-203. doi: 10.1002/art.1780310207
24. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, van et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:39-45. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.39
25. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, et al. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016 Jul;26(4):588-93. doi: 10.3109/14397595.2015.1115455. Epub 2015 Dec 23.
26. Старовойтова МН, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии. *Современная ревматология.* 2013;7(1):34-40 [Starovoitova MN, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Use of the international systemic sclerosis activity index. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(1):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2365
27. Vettori S, Cuomo G, Abignano G, et al. Impact of the European Scleroderma study group activity index on survival of systemic sclerosis patients from a single Italian center. *Clin Exp Rheum.* 2010;I Systemic Sclerosis World congress Abstr:10.
28. Budulgan M, Dilek B, Dag SB, et al. Relationship between serum leptin level and disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2014 Mar; 33(3):335-9. doi: 10.1007/s10067-013-2459-0
29. Olewicz-Gawlik A, Danczak-Pazdrowska A, Kuznar-Kaminska B, et al. Circulating adipokines and organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Acta Rheumatol Port.* 2015 Apr-Jun;40(2):156-62.
30. Radic M, Kaliterna DM, Bonacin D, et al. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int.* 2013 Nov;33(11):2943-8. doi: 10.1007/s00296-012-2585-z