

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ: АНАЛИЗ ДАННЫХ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ХОРОЛЬСКИЙ ДМИТРИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5357-804X, аспирант кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: pchelkins86@yandex.ru

КЛИМЕНКО АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7410-9784, докт. мед. наук, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: aaklimenko@yandex.ru

ПЕРШИНА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3952-6865, канд. мед. наук, руководитель Центра лучевой диагностики Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, 119049, Москва, Ленинский проспект, д.8, к.8; доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: pershina86@mail.ru

МИХЕЕВА ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВНА, ORCID ID: 0009-0003-4517-8435, аспирант кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: katherina.mikheeva@mail.ru

БАБАДАЕВА НАТАЛЬЯ МАРКОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0652-2884, канд. мед. наук, заведующая Межкрупным ревматологическим центром при ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, 119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8, к. 10; доцент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: nata2007@yandex.ru

КОНДРАШОВ АРТЁМ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9152-3234, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: kaartem@gmail.com

ШОСТАК НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4669-1006, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: nshostak44@mail.ru

ЖИЛКОВ ЭВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9443-1164, докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача по лечебной работе АО «Европейский Медицинский Центр» 129090, Москва, ул. Щепкина, 35; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; профессор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: zhilyayev@mail.ru

Реферат. Введение. Системная склеродермия – аутоиммунная болезнь, при которой часто наблюдается воспалительное фиброзирующее поражение легочного интерстиция, обозначаемое как интерстициальное заболевание легких. Оно ассоциируется со значительным снижением выживаемости и является ведущей непосредственной причиной смерти больных с системной склеродермией. Скорость прогрессирования интерстициального заболевания легких значительно варьирует. Ввиду того, что специфическое иммуносупрессивное и антифибротическое лечение оправдано только в случае прогрессирующего поражения, прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания легких имеет большое практическое значение. **Целью** настоящего исследования стала разработка подходов к прогнозированию прогрессирования интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией. **Материалы и методы.** В анализ включены данные пациентов, наблюдающихся в Регистре миозитов, системной склеродермии и смешанных заболеваний (РЕМИССиЗ). Критерии включения: возраст 18 лет и старше, установленный диагноз «Системная склеродермия», соответствующий критериям ACR/EULAR (2013), проведенные повторные компьютерные томографии легких высокого разрешения с интервалом не менее 1 года. Всем пациентам проведены тесты 6-минутной ходьбы. **Результаты и их обсуждение.** В исследование включено 44 пациента (43 женщины), средний возраст $62,9 \pm 11,5$ лет. Средняя длительность наблюдения составила 530 ± 231 дней. С рентгенологическим прогрессированием ассоциировался более молодой возраст, $p=0,03$, тяжесть феномена Рейно, $p=0,032$, меньшая длительность заболевания $p=0,038$ и меньшее расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы, $p=0,05$. Прогрессирование функциональных нарушений, определяемое по динамике проходимого расстояния в тесте 6-минутной ходьбы ассоциировалось со снижением насыщения крови кислородом в покое ($p=0,003$), выраженностью одышки по шкале Борга ($p=0,006$), с исходной дистанцией теста 6-минутной ходьбы ($p<0,001$), наличием антител к топоизомеразе I (анти-Sci-70, $p=0,034$), жалоб на одышку ($p=0,043$) и с дисфагией ($p=0,034$). В результате обратного пошагового отбора переменных, из указанных показателей выбраны три независимых значимых предиктора: наличие дисфагии, анти-Sci-70 и исходная дистанция ходьбы в тесте 6-минутной ходьбы. На основе этих показателей представлена регрессионная формула для прогнозирования прогрессирования функциональных нарушений у пациентов с системной склеродермией. **Выводы.** Рентгенологическое прогрессирование интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией ассоциируется с молодым возрастом пациентов и выраженностью синдрома

Рейно. Для прогнозирования снижения функциональных возможностей пациентов с системной склеродермией целесообразен учет наличия дисфагии и антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70).

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное заболевание легких, прогнозирование прогрессирования, тест с шестиминутной ходьбой, компьютерная томография высокого разрешения.

Для ссылки: Хорольский Д.В., Клименко А.А., Першина Е.С. [и др.]. Прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания лёгких у пациентов с системной склеродермией: анализ данных когортного исследования // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.79–84. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).79-84.

PREDICTION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE PROGRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: A COHORT STUDY ANALYSIS

KHOROLSKII DMITRII V. ORCID ID: 0000-0001-5357-804X, Postgraduate Student at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: pchelkins86@yandex.ru

KLIMENKO ALESYA A. ORCID ID: 0000-0002-7410-9784, Dr. sc. med., Head of the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: aaklimenko@yandex.ru

PERSHINA EKATERINA S. ORCID ID: 0000-0002-3952-6865, Cand. sc. med., Head of the Radiation Diagnostics Center, City Clinical Hospital 1, 8 Leninsky Ave., Bldg. 8, 119049 Moscow, Russia; Associate Professor at the Department of Cardiology & Functional and Ultrasound Diagnostics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia. E-mail: pershina86@mail.ru

MIKHEEVA EKATERINA P. ORCID ID: 0009-0003-4517-8435; Postgraduate Student at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: katherina.mikheeva@mail.ru

BABADAYEVA NATALYA M. ORCID ID: 0000-0002-0652-2884, Cand. sc. med., Head of the Interdistrict Rheumatological Center, City Clinical Hospital 1, 8 Leninsky Ave., Bldg. 8, 119049 Moscow, Russia; Associate Professor at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: nama2007@yandex.ru

KONDRASHOV ARTEM A. ORCID ID: 0000-0001-9152-3234, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: kaartem@gmail.com

SHOSTAK NADEZHDA A. ORCID ID: 0000-0003-4669-1006, Dr. sc. med., Professor, Professor at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: nshostak44@mail.ru

ZHILYAEV EVGENY V. ORCID ID: 0000-0002-9443-1164, Dr. sc. med., Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, European Medical Center, 35 Shchepkina str., 129090 Moscow, Russia; Professor at the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya str., 125993 Moscow, Russia; Professor at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: zhilyayev@mail.ru

Abstract. Introduction. Systemic sclerosis (scleroderma) is an autoimmune disease that often causes inflammatory fibrosing lesions of the pulmonary interstitial tissue, referred to as interstitial lung disease. It is associated with a significant reduction in survival and is the leading immediate cause of the systemic scleroderma patients' death. Progression rate of interstitial lung disease varies greatly. Since the specific immunosuppressive and antifibrotic treatment is only justified in case of progressive lesions, predicting the interstitial lung disease progression is of great practical importance. **Aim:** To develop approaches to predicting the progression of interstitial lung disease in systemic scleroderma patients. **Materials and Methods.** Our analysis included the data of patients observed in the Registry of Myositis, Systemic Scleroderma and Mixed Diseases (REMISSIZ). Inclusion criteria: Age 18+ years, the proven case of systemic scleroderma, eligibility for ACR/EULAR (2013), and the repeated high-resolution computed tomography of lungs with an interval of at least 1 year. All patients underwent 6-minute walking tests. **Results and Discussion.** The study included 44 patients (43 women) aged 62.9 ± 11.5 years in average. The average follow-up duration was 530 ± 231 days. Radiological progression was associated with younger age, $p=0.03$, severity of Raynaud's phenomenon, $p=0.032$, shorter disease duration, $p=0.038$, and shorter distance covered in the 6-minute walk test, $p=0.05$. The progression of functional impairment, determined by the dynamics of the distance covered in the 6-minute walk test, was associated with a decrease in blood oxygen saturation at rest ($p=0.003$), the severity of breath shortness according to the Borg scale ($p=0.006$), the initial distance of the 6-minute walk test ($p < 0.001$), the presence of topoisomerase I antibodies (anti-Scl-70, $p=0.034$), and complaints of breath shortness ($p=0.043$) and dysphagia ($p=0.034$). As a result of reverse stepwise selection of variables, three independent significant predictors were selected from the above indicators: Dysphagia, anti-Scl-70, and the initial walking distance in the 6-minute walk test. Based on these indicators, a regression formula is presented for predicting the progression of functional impairment in systemic scleroderma patients. **Conclusions.** X-ray-detected progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients is associated with younger age and Raynaud's phenomenon severity. To predict the decline in the systemic sclerosis patients' functionality, it is advisable to consider the presence of dysphagia and topoisomerase I antibodies (anti-Scl-70).

Keywords: systemic sclerosis, interstitial lung disease, progression prediction, six-minute walk test, high-resolution computed tomography.

For reference: Khorolsky DV, Klimenko AA, Pershina ES, Babadeva NM, Kondrashov AA, Shostak NA, Mikheeva EP, Zhilyaev EV. Prediction of interstitial lung disease progression in systemic sclerosis patients: A cohort study analysis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 79-84. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).79-84.

Несмотря на значительный прогресс в лечении аутоиммунных заболеваний, ведение пациентов с системной склеродермией (ССД) остается сложной проблемой для врача. Заболевание по-прежнему отличается высокой смертностью (около 7% в год) и по этому показателю лидирует среди системных заболеваний соединительной ткани. Важнейшей причиной смерти больных ССД в последние годы стало интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), на которое приходится 19% всех летальных исходов [1]. Морфологически ИЗЛ проявляется хроническим воспалительным процессом в легочном интерстиции, приводящим к прогрессирующему фиброзу. Происходит снижение диффузионной способности и жизненной емкости легких, что приводит к нарастающей дыхательной недостаточности. Клинически ИЗЛ проявляется одышкой и ухудшением переносимости физических нагрузок [2].

Исследования последних лет продемонстрировали возможность лекарственного торможения прогрессирования ИЗЛ у больных ССД, что породило задачу своевременного выявления пациентов с прогрессирующим поражением легочным поражением.

Цель исследования. Разработка подходов к прогнозированию прогрессирования интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией.

Материалы и методы.

Изучаемая популяция.

В настоящее исследование включены данные пациентов, наблюдающихся в рамках Регистра миозитов, системной склеродермии и смешанных заболеваний (РЕМИССИЗ). В регистре наблюдаются пациенты в возрасте 18 лет и старше, проживающие в г. Москве, находящиеся на амбулаторном лечении у ревматолога. Включались лица с ранее установленным диагнозом ССД, соответствующие критериям данного заболевания ACR/EULAR (2013) [2], подписавшие информированное согласие на участие в регистре, и, которым была проведена повторная компьютерная томография легких высокого разрешения с интервалом не менее 1 года. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ 27.01.2021 г.,

Анализируемая информация.

Пациентам проводились сбор анамнеза, общий физикальный осмотр, оценка проходимого расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ, м) с определением степени одышки по Боргу, измерение насыщения крови кислородом с помощью пульсоксиметра (SpO₂, %) до и после нагрузки, оценка патологических симптомов по системам и органам. Кроме того, в рамках исследования документации проводился анализ результатов функциональных лёгочных тестов, эхокардиографии, компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ), исследования диффузионной способности легких и определение специфических для ССД аутоантител (анти-Sc170, анти-CENP-B, анти-PmSc1). Варианты интерстициального заболевания легких определялись на основании классификации ATS/ERS

(2013) [3]. Тяжесть феномена Рейно оценивалась в баллах: 1 балл соответствовал только изменению цвета пальцев без болевого ощущения; 2 балла соответствовали наличию болевых ощущений во время приступа; 3 балла соответствовали наличию единичных активных язвочек на пальцах кистей, а 4 – множественным изъязвлениям или гангрене.

Статистическая обработка.

Связи между качественными показателями исследовались с помощью χ^2 -критерия, для оценки связи между порядковыми и количественными переменными использовался однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм ANOVA), связь между количественными переменными анализировалась с помощью непараметрического метода Спирмена. Выявление значимых взаимонезависимых предикторов осуществлялось в два этапа. На первом определялись показатели, демонстрирующие достоверные однофакторные связи с зависимой переменной. На втором – в рамках обобщенной линейной модели из показателей, установленных на первом этапе, осуществлялся обратный пошаговый отбор переменных.

Результаты и их обсуждение.

Общая характеристика популяции.

В исследование включено 44 пациента с системной склеродермией и динамической оценкой ИЗЛ по данным ВРКТ. В популяции исследования преобладали женщины (43 человека – 97,7%). Средний возраст включенных больных составил $62,9 \pm 11,5$ лет (табл. 1). Средняя длительность наблюдения составила 530 ± 231 дней.

Среди дебютных симптомов, отличающихся от феномена Рейно, преобладали одышка (18,2%), артрит (18,2%), склеродерма (15,9%) и кашель (11,4%).

При оценке иммунологических показателей отмечено, что наиболее часто выявлялись антитела к топоизомеразе I (анти-Sc170) – у 16 пациентов (36,4%). Антицентромерные антитела (анти-CENP-B) имели место у 13 пациентов (29,5%). У 3 пациентов обнаружено по 2 класса специфических антител: у двоих комбинация анти-CENP-B и анти-Sc170 и у одного – анти-CENP-B и анти-PmSc1. Число лиц с диффузной и лимитированной формами заболевания было близким (19 и 23 соответственно). У 2 больных была диагностирована ССД без поражения кожи.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ССД были феномен Рейно (у 43 пациентов – 97,7%), язвы на пальцах кистей (20,5%), одышка (84,4%), нарушения глотания и прохождения пищи по пищеводу – дисфагия (50,0%), боли в суставах – артралгии (45,5%), боли и припухание суставов – артриты (25,0%) (табл. 2).

Самыми частыми изменениями, выявленными при капилляроскопии, были мегакапилляры (70,5%). Реже выявлялись геморрагии (50%) и аваскулярные участки (18,2%). Доминирующим рентгенологическим паттерном, определенным по данным ВРКТ, был фибротический тип неспецифической интерстициальной пневмонии – НСИП (43,2%). Клеточный тип НСИП и обычная интерстициальная пневмония (ОИП) выявлены в 13,6% и 11,4% случаев соответственно.

Общая характеристика наблюдаемой когорты

General characteristics of the cohort under examination

Показатель		Число наблюдений	Процент
Пол (женщины,и%)		43	97,7%
Курящие		3	6,8%
Дебютный симптом, отличающийся от феномена Рейно	Артралгии	2	4,5%
	Артрит	8	18,2%
	Дисфагия	3	6,8%
	ИПЛ	3	6,8%
	Кашель	5	11,4%
	Одышка	8	18,2%
	Отёк кистей	3	6,8%
	Склеродерма	7	15,9%
	Другие*	5	11,4%
Клинические проявления ССД при включении в исследование	Феномен Рейно	43	97,7%
	Язвы на пальцах кистей	9	20,5%
	Одышка	37	84,1%
	Артралгия	20	45,5%
	Артрит	11	25,0%
	Дисфагия	22	50,0%
	ИЗЛ	31	71,5%
Выявленные болезнь-специфичные антитела	Анти –ScI70	16	36,4%
	Анти-CENP-B	13	29,5%
	Анти-PmScI	3	6,8%
	Два класса**	3	6,8%
	Не выявлено	9	20,5%
Форма	Диффузная	19	43,2%
	Лимитированная	23	52,3%
	Без кожного вовлечения	2	4,5%
Рентгенологический вариант ИЗЛ	фНСИП	19	43,2%
	кНСИП	6	13,6%
	ОИП	5	11,4%

Анти-ScI70 – антитела к топоизомеразе I, анти-CENP-B – антицентромерные антитела, ИПЛ – интерстициальное поражение лёгких, ИЗЛ – интерстициальное заболевание лёгких, фНСИП – фибротический тип неспецифической интерстициальной пневмонии, кНСИП – клеточный тип неспецифической интерстициальной пневмонии, ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

* – по 1 пациенту с эзофагиальным рефлюксом, фиброзом печени, сухим синдромом, появлением телангиоэктазий и гипертермией

**– пациенты с двумя выявленными классами антител: 2 пациента с антителами анти-CENP-B + анти-ScI70 и 1 пациент с антителами анти-ScI70 и анти PmScI

Результаты наблюдения.

Средняя длительность наблюдения составила 1,37 ±0,666 лет.

Динамика основных показателей прогрессирования.

Changes in key progression factors

Показатель	Изначальный показатель	Динамика показателя	Стандартное отклонение
Объём поражения лёгких, %	20,3±16,3	+2,38	±6,92
ФЖЕЛ, мл	85,3±23,4	+3,61	±15,0
ОФВ1, мл	86,2±21,2	-0,78	±28,3
DLCO, %	57,46±16,6	+10,8	±26,7
SpO2	96,8±2,13	-2,91	±3,88
Расстояние ТШХ	360±118	+23,5	±91,5
SpO2 после теста, %	94,9±4,59	-0,16	±3,88
Одышка по Боргу, баллы	±	-0,15	±2,14

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, SpO2 – сатурация

Прогнозирование прогрессирования нарастающего объема поражения легких.

Наличие прогрессирования ИЗЛ считалось достоверным при нарастании объема поражения лёгочной паренхимы по данным ВРКТ более чем на 10%. В наблюдаемой группе достоверное прогрессирование было констатировано у 4 пациентов. Выявлены значимые связи прироста объема поражения легких с возрастом (с прогрессированием ассоциировался более молодой возраст, $p=0,03$), тяжестью феномена Рейно (более тяжёлые варианты ассоциировались с большим приростом объема поражения, $p=0,032$), длительностью заболевания от момента развития феномена Рейно (с прогрессированием ассоциировалась меньшая длительность заболевания $p=0,038$) и расстоянием, пройденным в исходном тесте с 6-минутной ходьбой (меньшее расстояние ассоциировалось с большим приростом объема поражения, $p=0,05$).

Прогнозирование сокращения расстояния, пройденного в тесте шестиминутной ходьбы.

Ввиду того, что расстояние, проходимое в ТШХ, оказалось лучшим функциональным коррелятом объема поражения легочной ткани у пациентов с ССД и ИЗЛ, динамика вышеуказанного показателя была выбрана для прогнозирования прогрессирования ИЗЛ.

Поиск однофакторных связей динамики расстояния в ТШХ выявил, что с ним значимо коррелируют насыщение крови кислородом в покое ($p=0,003$), выраженность одышки по шкале Борга ($p=0,006$), а также изначальная дистанция ТШХ ($p<0,001$). Также с ним связаны наличие антител к топоизомеразе I ($p=0,034$), одышки ($p=0,043$) и наличие дисфагии ($p=0,034$).

Путем обратного пошагового отбора переменных в рамках обобщенной линейной модели, первоначально включавшей все вышеприведенные показатели, была получена модель, включавшая 3 значимых взаимонезависимых предиктора (табл. 3).

В соответствии с построенной моделью наличие дисфагии в среднем ассоциируется со снижением проходимого расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой 51 метр (95% ДИ: -82,5 – -19,5%). При этом наиболее тесную связь демонстрировали наличие антител к топоизомеразе I и исходное расстояние в ТШХ ($p < 0,001$). Так, при наличии антител к Scf70 проходимое расстояние сокращалось на 60,2 метра (95% ДИ: -92,2 – -28,2%). Величина сокращения пройденного расстояния была тем значительнее, чем больше было исходное расстояние. Она возрас-

тала в среднем на 0,32 м на каждый метр исходного показателя.

С целью практического применения представленная модель может быть отображена регрессионной формулой:

$$\Delta S_{\text{ТШХ, прогнозируемое}}, \text{ м} = S_{\text{ТШХ}} * 0,32 + 51 * \text{дисфагия} + 60 * \text{анти- Scf70} - 77, \text{ где}$$

$\Delta S_{\text{ТШХ, прогнозируемое}}$ – прогнозируемое уменьшение проходимого расстояния в ТШХ

$S_{\text{ТШХ}}$ – расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой

Дисфагия – принимает значение 1 в случае наличия у пациента жалоб на нарушения глотания и рефлюкс и 0 в остальных.

анти-Scf70 – принимает значение 1 в случае наличия у пациента установленного наличия антител к топоизомеразе I и 0 в остальных.

Обсуждение.

Прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания лёгких является важным элементом ведения пациентов с системной склеродермией. Текущие клинические рекомендации по ведению пациентов с системной склеродермией и выявленным ИЗЛ исходят из необходимости предотвращения прогрессирования поражения лёгких. Открытым остаётся вопрос прогнозирования прогрессирования ИЗЛ на ранних стадиях заболевания с целью выявления когорт пациентов с необходимостью его предотвращения.

При этом количество исследований, анализировавших долю пациентов с прогрессирующим ИЗЛ и выявлявших паттерны прогрессирующего ИЗЛ у разных когорт пациентов, ограничено. Объем выборки пациентов в этих исследованиях также невелик, что ограничивает достоверность оценки. Дополнительным фактором, влияющим на ценность проведённых исследований, является небольшая продолжительность наблюдений – максимум до 24 месяцев. Одно из исследований показало прогностическую значимость снижения ФЖЕЛ и DLCO на когорте 162 пациентов, изучавшейся в течение 2х лет [4]. Другие оценивали влияние паттернов прогрессирования в отношении собственно снижения ФЖЕЛ, экстраполируя результаты на прогрессирование ИЗЛ. При этом были получены данные как о наличии связи ряда показателей (молодой возраст, наличие лёгочной гипертензии, одышки) с динамикой ФЖЕЛ [5], так и об отсутствии такой связи [6]. Анализ наиболее обширного регистра EUSTAR (219 из 811 пациентов с прогрессированием ИЗЛ (27%)) показал отрицательное влияние на прогрессирование лёгких

Таблица 3

Значимые взаимонезависимые предикторы величины снижения проходимого расстояния в тесте шестиминутной ходьбы

Table 3

Significant independent predictors of decreasing in the six-minute walk test walking distance

Параметр	Значимость (p)	B (95% доверительный интервал)
Наличие дисфагии	0,002	-51,0 (95% ДИ: -82,5 — -19,5%)
Наличие антител к Scf70	<0,001	-60,2 (95% ДИ: -92,2 — -28,2%)
Исходное расстояние в ТШХ	<0,001	0,318 (95% ДИ: 0,172 — -0,463%)

Антитела к Scf-70 – антитела к топоизомеразе I

мужского пола, распространенности кожного поражения, определенного по индексу mRSS (modified Rodnan skin score) и наличия симптомов дисфагии или рефлюкса. [7]

В изучаемой нами когорте пациентов не было обнаружено достоверной связи ФЖЕЛ, DLCO, СДЛА, дисфагии и возраста пациентов с прогрессированием интерстициального заболевания лёгких. В то же время была установлена достоверная связь прогрессирования объёма поражения лёгких с длительностью заболевания от феномена Рейно и с исходным пройденным расстоянием в тесте с 6-минутной ходьбе.

Показатели теста с 6-минутной ходьбой являются хорошо воспроизводимыми количественными показателями функционального состояния пациента, сильно коррелирующими с качеством жизни и объемом поражения легочной ткани, что делает их самостоятельной важной целью для поиска предикторов [8].

Таким образом, нами были отобраны маркёры, на которые можно опираться в рамках прогнозирования снижения проходимого расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой. Из них мы отобрали наиболее достоверные: наличие дисфагии, антител к топоизомеразе I и базовое расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой.

Одним из подходов к доинструментальному прогнозированию объёма поражения может быть формирование математических моделей. Так, скрининговым методом прогнозирования прогрессирования интерстициального заболевания лёгких при системной склеродермии, осуществимого на очередном визите к врачу, может стать подсчёт индекса, основанного на показателях теста с шестиминутной ходьбой, жалобах и иммунологической характеристике пациента, произведённой при первичном визите.

Сформированные прогностические модели могут оказаться полезными для формирования тактики ведения конкретных пациентов. Благодаря им можно будет сформировать группы риска прогрессирования заболевания, требующие раннего назначения терапии, предотвращающей его. Также сформированные группы риска могут помочь в распределении пациентов на лиц, требующие более и менее тщательного наблюдения в динамике.

Экстраполяция полученных нами данных на всю популяцию пациентов с ССД требует большой осторожности. Так, в наблюдаемой нами группе пациентов было мало лиц с ранней системной склеродермией, а также больных с тяжелыми инвалидизирующими формами заболевания. Кроме того, ограничением исследования является короткий срок наблюдения, ограниченный двумя визитами. Кроме того, из всех пациентов только четверо имели прогрессирование ИЗЛ более чем на 10 процентов поражения, что дополнительно ограничивало возможности выявления предикторов.

Выводы.

Рентгенологическое прогрессирование интерстициального заболевания легких у пациентов с си-

стемной склеродермией ассоциируется с молодым возрастом пациентов и выраженностью синдрома Рейно. Для прогнозирования снижения функциональных возможностей пациентов с системной склеродермией целесообразен учет наличия дисфагии и антител к топоизомеразе I (анти-Sci-70).

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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, 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
2. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (11): 2737–2747. DOI: 10.1002/art.38098
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308–1483ST
4. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (8): 1670–1678. DOI: 10.1002/art.40130
5. Man A, Davidyock T, Ferguson LT, Jeong M, Zhang Y, Simms RW. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54 (8): 1464–1471. DOI: 10.1093/rheumatology/kev016
6. Guler SA, Winstone TA, Murphy D, et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15 (12): 1427–1433. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201806–362OC
7. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (2): 219–227. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020–217455
8. Serra AJ, de Carvalho Pde T, Lanza F, et al. Correlation of six-minute walking performance with quality of life is domain- and gender-specific in healthy older adults. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117359. DOI: 10.1371/journal.pone.0117359
9. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019; 20 (1): 13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7
10. Lambova SN, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019; 4 (3): 200–211. DOI: 10.1177/2397198319833486