

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ: ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ОБЪЕМА ПОРАЖЕНИЯ

Д.В. Хорольский¹, А.А. Клименко¹, Е.С. Першина², Н.М. Бабадаева¹, А.А. Кондрашов¹, Н.А. Шостак¹, Е.П. Михеева¹, М.П. Мезенова³, Е.В. Жилиев^{1, 4, 5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Политклиника № 5» Управления делами Президента РФ; Россия, 119121 Москва, ул. Плющиха, 14;

⁴АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Дмитрий Вячеславович Хорольский pchelkins86@yandex.ru

Цель исследования – определение факторов, которые способствуют прогнозированию объема поражения легких (ОПЛ) у пациентов с системной склеродермией.

Материалы и методы. В анализ включались пациенты с системной склеродермией (ССД), наблюдаемые в рамках Регистра миозитов, системной склеродермии и смешанного заболевания соединительной ткани (РЕМИССИС), которым была выполнена компьютерная томография высокого разрешения (ВРКТ) легких. Для иммунологической характеристики всем пациентам проведено тестирование на антитопоизомеразные (анти-Scl-70) и антицентромерные (анти-CENP-B) антитела и антитела к топоизомеразе (анти-Pm-Scl).

Результаты. В исследование вошли 79 пациентов с ССД (94,9 % женщин), средний возраст – $64,4 \pm 11,5$ года. Признаки интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), по данным ВРКТ, отмечены у 50 пациентов. Наибольший объем поражения легочного интерстиция выявлен у пациентов с ССД без склеродермы ($32,7 \pm 29,3$ %), меньший – у пациентов с диффузной ССД ($16,9 \pm 17,1$ %) и самый низкий – у пациентов с лимитированной ССД ($8,5 \pm 14,2$ %). Помимо типа заболевания объем поражения ткани легких у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с ССД, был статистически значимо выше при артралгиях, одышке, наличии антител к топоизомеразе I типа и сочетании различных аутоантител. Также установлена статистически значимая обратная связь со всеми показателями теста с 6-мин ходьбой (ТШХ) и форсированной жизненной емкостью легких и прямая связь – с показателями систолического давления в легочной артерии. При оценке связи ОПЛ со степенью одышки по Боргу выявлено, что у больных, оценивших одышку менее чем в 3 балла, ОПЛ составил менее 25 %. Благодаря высокой степени корреляции создана регрессионная формула зависимости ОПЛ от дистанции в ТШХ: $\text{ОПЛ} = (2,7 - 0,1) \times \text{дистанция ТШХ}$.

Заключение. В работе получена многофакторная модель прогнозирования ОПЛ при ССД, наибольшую эффективность в которой приобрели показатели иммунотипа пациента, дистанции в ТШХ, сатурации после ТШХ и наличие одышки.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное заболевание легких, объем поражения легких, тест с 6-мин ходьбой, аутоантитела, одномоментное наблюдательное исследование, многофакторная модель, компьютерная томография легких высокого разрешения

Для цитирования: Хорольский Д.В., Клименко А.А., Першина Е.С. и др. Интерстициальное заболевание легких у больных системной склеродермией: подходы к прогнозированию объема поражения. Клинист 2023;17(3):31–41. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K684>

Interstitial lung disease in patients with systemic scleroderma: approaches to predicting lesion volume

D. V. Khorolsky¹, A. A. Klimenko¹, E. S. Pershina², N. M. Babadaeva¹, A. A. Kondrashov¹, N. A. Shostak¹, E. P. Mikheeva¹, M. P. Mezenova³, E. V. Zhilyaev^{1, 4, 5}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Polyclinic № 5 of the office of the President of the Russian Federation; 14 Plyushchikha St., Moscow 119121, Russia;

⁴European Medical Center; 35 Schepkina St., Moscow 129090, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Dmitry Vyacheslavovich Khorolsky pchelkins86@yandex.ru

Aim. To determine the factors that contribute to the prediction of the volume of pulmonary lesion in patients with systemic scleroderma (SSc).

Materials and methods. The analysis included patients with SSc observed in the Registry of Myositis, systemic sclerosis and mixed connective tissue disease (REMISSIS), who underwent high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs. For the immunological characteristic, all patients were tested for anti-topoisomerase (anti-Scl-70), and anti-centromeric (anti-CENP-B) antibodies, and anticentromere antibodies (anti-Pm-Scl).

Results. The study included 79 patients with SSc. There was 94.9 % women. Average age – 64.4 ± 11.5 years. Signs of interstitial lung disease (ILD), according to HRCT were detected in 50 patients. The largest extent of lung injury was noted in patients with SSc sine scleroderma (32.7 ± 29.3 %), a smaller extent in patients with diffuse form SSc (16.9 ± 17.1 %) and the lowest in patients with limited SSc (8.5 ± 14.2 %). In addition to the type of disease, the extent of lung injury in patients with SSc-ILD was statistically significantly higher in patients with arthralgia, dyspnea and the presence of antibodies to topoisomerase I and combined autoantibodies. Also, a statistically significant feedback was established with all indicators of the test with a 6-minute walk and forced vital capacity and a direct relationship with indicators of pulmonary artery systolic pressure. When evaluating the correlation between the extent of lung injury and the degree of dyspnea according to Borg, it was found that in patients who assessed dyspnea less than 3 points, the extent of lung injury was less than 25 %. Due to the high degree of correlation, a regression formula was created for the dependence of the extent of lung injury on the distance in the test with a 6-minute walk: extent of lung injury = $(52.7 - 0.1) \times$ distance 6MWT. A multivariate model was also obtained for predicting the extent of lung injury in SSc, in which the patient's immunotype, distance in the 6-minute walk test, saturation after the 6-minute walk test, and the presence of dyspnea became the most effective.

Keywords: systemic sclerosis, interstitial lung disease, extent of lung injury, 6-minute walk test, autoantibodies, cross-sectional observational study, multivariate model, high-resolution computed tomography of the lungs

For citation: Khorolsky D.V., Klimenko A.A., Pershina E.S. et al. Interstitial lung disease in patients with systemic scleroderma: approaches to predicting lesion volume. Klinitsist = Clinician 2023;17(3):31–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K684>

Введение

Системная склеродермия (ССД) — это системное аутоиммунное заболевание, вовлекающее в патологический процесс множество органов и систем, в том числе легкие. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), ассоциированное с ССД, обычно выявляется при обследовании пациента с подозрением на ССД или с установленным диагнозом ССД, но у некоторых пациентов может быть первичным проявлением заболевания. По данным публикаций, встречаемость ИЗЛ у больных с ССД оценивается на уровне 35 % для Европы и 52 % для Северной Америки [1]. Поражение легких при ССД выступает одной из ведущих причин смерти пациентов с ССД [2].

В настоящий момент разработаны рекомендации по ведению пациентов с ИЗЛ в рамках как ССД, так и других нозологий [3–5]. Однако приведенные данные о факторах, ассоциированных с объемом поражения легких (ОПЛ), у этих пациентов разнятся.

Ранее нами установлена связь наличия ИЗЛ любой степени выраженности с диффузной формой склеродермии или склеродермией без поражения кожи с на-

личием любых аутоантител (кроме антицентромерных), повышением систолического давления в легочной артерии, снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких и всех показателей теста 6-мин ходьбы (ТШХ) [6].

У пациентов с меньшим объемом ИЗЛ не всегда отмечаются типичные симптомы на ранних стадиях заболевания, поэтому их могут не направлять на тестирование функции легких или компьютерную томографию высокого разрешения (ВРКТ), пока не появятся такие симптомы, как одышка при физической нагрузке и персистирующий кашель. Следовательно, необходимо своевременно выявлять прогрессирование (нарастание объема поражения) интерстициального легочного процесса при ССД, которое служит важным критерием при принятии решений о начале или изменении иммуносупрессивного лечения или антифибротической терапии.

«Золотым» стандартом оценки ОПЛ считают ВРКТ. Однако проведение данного исследования перед каждым приемом врача вряд ли возможно и целесообразно. В настоящий момент не существует валидированных

альтернативных показателей для оценки ОПЛ при ССД. Перспективными маркерами выступают антитела к топоизомеразе I и некоторые биомаркеры фиброза, однако и их значимость требует дальнейшего уточнения [7]. Также с ОПЛ коррелируют проходное расстояние в ТШХ и показатели функциональных легочных тестов [8, 9].

Цель исследования — определение факторов, способствующих прогнозированию ОПЛ у пациентов с ССД.

Материалы и методы

В исследовании участвовали пациенты с ССД, наблюдающихся в рамках Регистра миозитов, системной склеродермии и смешанного заболевания соединительной ткани (РЕМИССиС). В Регистр включаются пациенты в возрасте 18 лет и старше, проживающие в Москве и находящиеся на амбулаторном лечении у ревматологов.

Участники исследования имели ранее установленный диагноз ССД, их заболевание соответствовало критериям 2013 г. Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (ACR/EULAR) [10], и они подписали информированное согласие на участие в Регистре. Всем им была проведена ВРКТ для определения ОПЛ с помощью автоматической системы подсчета и контроля путем оценки результатов врачом.

Проводились сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценка статуса курения и дистанции ТШХ с определением степени одышки по Боргу, насыщения крови кислородом (SpO_2) в покое и после нагрузки [11]. Кроме того, в рамках исследования документации анализировались результаты функциональных легочных тестов в соответствии с GLI 12 (Global Lung function Initiative 2012 — система должных величин, разработанная в 2012 г. экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов) [12], эхокардиографии (ЭхоКГ), ВРКТ, исследования диффузионной способности легких и тестов на наличие специфических для ССД аутоантител. Варианты ИЗЛ определялись по классификации 2002 г. ATS/ERS (Американского торакального общества / Европейского респираторного общества) [13].

Статистическая обработка

Для оценки связи ОПЛ с качественными и порядковыми показателями использовался однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм Analysis of Variance, ANOVA), с количественными переменными — ранговый критерий Спирмена. Статистически значимые независимые предикторы выбирались из показателей, продемонстрировавших значимую однофакторную связь с ОПЛ путем обратного пошагового отбора переменных в рамках обобщенной линейной модели. Построение однофакторной линейной регрессии осу-

ществлялось методом наименьших квадратов. Статистический анализ проводился с использованием пакета SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics 22).

Результаты

Общая характеристика популяции

В исследование включены 72 пациента с ССД. В популяции преобладали женщины (68 человек, 94,4 %). Средний возраст участников — $64,4 \pm 11,5$ года. Длительность заболевания в среднем составила $10,7 \pm 12,3$ года от времени возникновения феномена Рейно и $8,05 \pm 7,54$ года с момента развития других синдромов (табл. 1).

При оценке иммунологических показателей наиболее часто (38 пациентов, 45,7 %) выявлялись антитела к топоизомеразе I (анти-Scl-70). У 4 пациентов обнаружены по 2 типа специфических антител: комбинация антицентромерных (анти-CENTB) и анти топоизомеразных (анти-Scl-70) антител у 2 пациентов и еще у 2 — анти-CENTB и антитела к топоизомеразе (анти-Pm-Scl). Число лиц с диффузной и лимитированной формами заболевания было близким (42 и 37 человек соответственно). У 4 больных с ССД отсутствовало поражение кожи.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ССД были феномен Рейно (у 70 пациентов, 97,2 %), язвы пальцев кистей (23,6 %), одышка (83,3 %), нарушения глотания и прохождения пищи по пищеводу — дисфагия (49,3 %), боль в суставах — артралгия (58,3 %), артралгия с припуханием суставов (артриты) (30,6 %).

В результате исследования инструментальных показателей средняя ФЖЕЛ составила $89,1 \pm 23,4$ % от должного, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) — $85,1 \pm 19,5$ %, средняя оценка диффузионной способности легких для монооксида углерода (Diffusing capacity of the Lungs for Carbon monoxide, DLCO) — $51,05 \pm 23,4$ % от должных значений. Следует отметить, что DLCO проведена только у 35 пациентов, и в качестве показателя к исследованию рассматривалось подозрение на тяжелое интерстициальное поражение легких. Эхокардиография проведена 66 пациентам, по ее результатам средние значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) составили $33,2 \pm 9,96$ мм рт. ст.

Предикторы распространенности интерстициального заболевания легких

При формировании многофакторной модели расчета ОПЛ оценены клинические, инструментальные и функциональные показатели (табл. 2). Не выявлено связи ОПЛ с полом, курением, наличием артрита, дисфагии, степенью выраженности феномена Рейно, типом ИЗЛ, данными капилляроскопии. Установлено наличие значимой связи поражения легких с типом ССД ($p = 0,016$), а именно: больший ОПЛ выявлялся

Таблица 1. Общая характеристика изучаемой популяции

Table 1. General characteristics of the studied population

Параметр Parameter	Медиана или число наблюдений Median or number of observations	Me [Q25; Q75], %
Пол: Gender: женский, <i>n</i> , female, <i>n</i> , мужской, <i>n</i> male, <i>n</i>	68 4	94,4 5,6
Возраст, лет Age, years	62,7	11,4
Курящие, <i>n</i> Smokers, <i>n</i>	6	8,3
Продолжительность заболевания, лет: Duration of the disease, years: от возникновения феномена Рейно, from the emergence of the Raynaud syndrome, от возникновения симптомов, кроме феномена Рейно from the onset of symptoms, except for the Raynaud syndrome	5,65 6	[3,5; 11,4] [2,93; 14,2]
Подформа ССД, <i>n</i> : The SSc subform, <i>n</i> : диффузная, diffuse, лимитированная, limited, без кожного вовлечения sine scleroderma	40 29 3	55,6 40,2 4,17
Клинические проявления, <i>n</i> : Clinical manifestations, <i>n</i> : феномен Рейно, Raynaud syndrome, дигитальные язвы, digital ulcers, одышка, dyspnea, артралгия, arthralgia, артрит, arthritis, дисфагия dysphagia	70 17 60 42 22 36	97,2 23,6 83,3 58,3 30,6 50,0
Выявленные характерные антитела, <i>n</i> : Identified specific antibodies, <i>n</i> : анти-Scl-70, anti-Scl-70, анти-CENP-B, anti-CENP-B, анти-Pm-Scl, anti-Pm-Scl, 2 и более класса*, multiple classes*, не выявлены sine autoantibodies	34 12 4 5 17	47,2 16,7 5,6 6,9 23,6
ФВД, % от должного: PFT, % from proper: ФЖЕЛ, FVC, ОФВ ₁ , FVC ₁ , DLCO	89,1 85,1 51,05	[76,9; 107] [79,2; 109] [45,8; 71]

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметр Parameter	Медиана или число наблюдений Median or number of observations	Me [Q25; Q75], %
СДЛА, % от должного Mean PAP, % from proper	33,2	[27; 41]
Интерстициальное заболевание легких по данным ВРКТ, <i>n</i> Interstitial lung disease due to HRCT, <i>n</i>	50	69,4

*2 пациента с антителами анти-CENP-B + анти-Scl-70 и 2 пациента с анти-Scl-70 + анти-Pm-Scl.

Примечание. Me [Q25; Q75] – медиана [25-й; 75-й квартили], ССД – системная склеродермия, анти-Scl-70 – антитопоизомеразные антитела, анти-CENP-B – антицентромерные антитела, анти-Pm-Scl – антитела к топоизомеразе, ФВД – функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с, DLCO – диффузионная способность легких, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ВРКТ – компьютерная томография высокого разрешения.

*2 patients with anti-CENP-B + anti-Scl-70 antibodies and 2 patients with anti-Scl-70 + anti-Pm-Scl.

Note. Me [Q25; Q75] – median [25th quartile; 75th quartile], SSc – systemic sclerosis, anti-Scl-70 – antitopoisoisomerase antibodies, anti-CENP-B – anticentromere antibodies, anti-Pm-Scl – anticentromere antibodies, PFT – pulmonary function tests, FVC – forced vital capacity, FEV₁ – forced expiratory volume in 1 s, DLCO – diffusion capacity of the lungs, PAP – pulmonary arterial pressure, HRCT – high-resolution computed tomography.

Таблица 2. Многофакторный анализ объема поражения легких с клиническими, функциональными, иммунологическими и инструментальными показателями

Table 2. Multifactorial analysis of the lung damage volume with clinical, functional, immunological and instrumental factors

Параметр Parameter	Средний объем поражения, % Average injury volume, %	Значимость связи с показателем, <i>p</i> The significance of the relationship with the indicator, <i>p</i>
Пол: Gender: женский, <i>n</i> , female, <i>n</i> , мужской, <i>n</i> male, <i>n</i>	13,3 ± 16,3 25,5 ± 29,7	>0,05
Курящие, <i>n</i> Smokers, <i>n</i>	24,0 ± 24,3	>0,05
Некурящие, <i>n</i> Non-smokers, <i>n</i>	13,3 ± 16,5	
Подформа ССД: The SSc subform: диффузная, <i>n</i> , diffuse, <i>n</i> , лимитированная, <i>n</i> , limited, <i>n</i> , без поражения кожи, <i>n</i> SSc sine scleroderma, <i>n</i>	16,9 ± 17,1 8,5 ± 14,2 32,7 ± 29,3	0,016
Одышка: Dyspnea: есть, yes, нет no	17,2 ± 17,9 2,65 ± 6,42	0,002
Артралгии: Arthralgia: есть, yes, нет no	17,1 ± 18,4 9,1 ± 13,7	0,045

Окончание табл. 2

End of table 2

Параметр Parameter	Средний объем поражения, % Average injury volume, %	Значимость связи с показателем, <i>p</i> The significance of the relationship with the indicator, <i>p</i>
Дисфагия: Dysphagia: есть, yes, нет no	16,1 ± 17,1 12,1 ± 17,2	>0,05
Артрит: Arthritis есть, yes, нет no	13,1 ± 17,0 14,4 ± 17,3	>0,05
Феномен Рейно: Raynaud syndrome: нет, no, без дигитальных язв, no digital ulcers, с дигитальными язвами digital ulcers	4,0 ± 3,61 13,3 ± 16,8 15,8 ± 20,2	>0,05
Тип ИЗЛ: ILD type: фНСИП, fibrotic NSIP, кНСИП, cellular NSIP, ОИП, UIP, другие* others*	21,3 ± 13,7 22,3 ± 20,5 22,9 ± 17,9 23,0 ± 24,9	>0,05
Выявленные характерные антитела: Identified specific antibodies: анти –Scl-70, anti-Scl-70, анти-CENP-B, anti- CENP-B, анти-Pm-Scl, anti-Pm-Scl, 2 класса**, multiple classes**, не выявлено sine autoantibodies	20,6 ± 16,9 7,57 ± 17,3 9,5 ± 11,4 33,3 ± 27,8 4,2 ± 4,9	< 0,001

*1 случай десквамативной интерстициальной пневмонии, 2 случая криптогенной организирующей пневмонии, 2 случая недифференцированного типа ИЗЛ. **3 пациента с анти-CENP-B + анти-Scl-70 и 2 пациента с анти-Scl-70 + анти-Pm-Scl. **Примечание.** ССД – системная склеродермия, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, фНСИП – фибротический тип неспецифической интерстициальной пневмонии, кНСИП – клеточный тип неспецифической интерстициальной пневмонии, ОИП – обычная интерстициальная пневмония, анти-Scl-70 – анти топоизомеразные антитела, анти-CENP-B – антицентромерные антитела, анти-Pm-Scl – антитела к топоизомеразе.

*1 case of desquamative interstitial pneumonia, 2 cases of cryptogenic organizing pneumonia, 2 cases of undifferentiated type of ILD. **3 patients with anti-CENP-B + anti-Scl-70 antibodies and 2 patients with anti-Scl-70 + anti-Pm-Scl antibodies.

Note. SSc – systemic sclerosis, ILD – interstitial lung disease, NSIP – nonspecific interstitial pneumonia, UIP – usual interstitial pneumonia, anti-Scl-70 – antitopoisomerase antibodies, anti-CENP-B – anticentromere antibodies, anti-Pm-Scl – anticentromere antibodies.

у пациентов с диффузной ССД и ССД без склеродермы. Клиническими проявлениями, ассоциировавшимися с большим ОПЛ, оказались одышка ($p = 0,002$) и наличие артралгий ($p = 0,045$). Большой ОПЛ наблюдался у лиц с антителами к топоизомеразе I ($p < 0,001$) и при выявлении 2 классов антител.

Корреляционный анализ не показал связи ОПЛ с возрастом, длительностью заболевания, показателями ОФВ₁ и DLCO (табл. 3). Отмечены значимые корреляции ОПЛ с СДЛА ($p = 0,037$), ФЖЕЛ ($p = 0,003$) и всеми показателями ТШХ ($p < 0,001$) и SpO₂ ($p = 0,001$). При этом наибольший коэффициент корреляции показан для пройденной дистанции в ТШХ (0,778).

При детальном рассмотрении связи ОПЛ со степенью одышки по Боргу (рис. 1) обращает на себя внимание, что у больных, оценивших одышку менее чем в 3 балла (случаи левее пунктирной линии), не было выявлено ОПЛ более 25 %. У значительной части пациентов (7 из 17) с выраженной одышкой (5 и более баллов) существенного поражения легких не наблюдалось, как и десатурации, что свидетельствует о значительной распространенности других причин одышки при ССД.

Сильная корреляция ОПЛ с пройденным расстоянием в ТШХ позволила построить формулу линейной регрессии (рис. 2):

$$\text{ОПЛ} = (52,7 - 0,1) \times \text{дистанция}_{\text{ТШХ}},$$

где ОПЛ — предполагаемый объем поражения легких в процентах, а дистанция_{ТШХ} — расстояние, пройденное в ТШХ.

Многофакторная модель для прогнозирования объема легочного поражения

Путем обратного пошагового отбора переменных из обобщенной линейной модели (первоначально включавшей все показатели, продемонстрировавшие значимую связь с ОПЛ) была получена модель с 4 статистически значимыми взаимонезависимыми предикторами (табл. 4). В соответствии с построенной моделью наличие в анамнезе одышки при повседневной активности ассоциируется с увеличением ОПЛ на 7,2 % (95 % ДИ –12,8... –1,69 %). При этом наиболее тесную связь демонстрировали расстояние в ТШХ ($p < 0,001$) и SpO₂ после ТШХ ($p = 0,008$). Так, сокращение пройденной дистанции на 100 м ассоциируется с увеличением ОПЛ на 6 % (95 % ДИ 3,7–8,3 %), а снижение SpO₂ после ТШХ на 1 % — с приростом на 1 % (95 % ДИ 0,25–1,7 %).

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

$$\begin{aligned} \text{ОПЛ} = & (134 - \text{ИТ} + \text{одышка}) \times 7,2 - \\ & - \text{дистанция}_{\text{ТШХ}} \times 0,06 - \text{SpO}_{2-\text{ТШХ}} \times 0,95, \end{aligned}$$

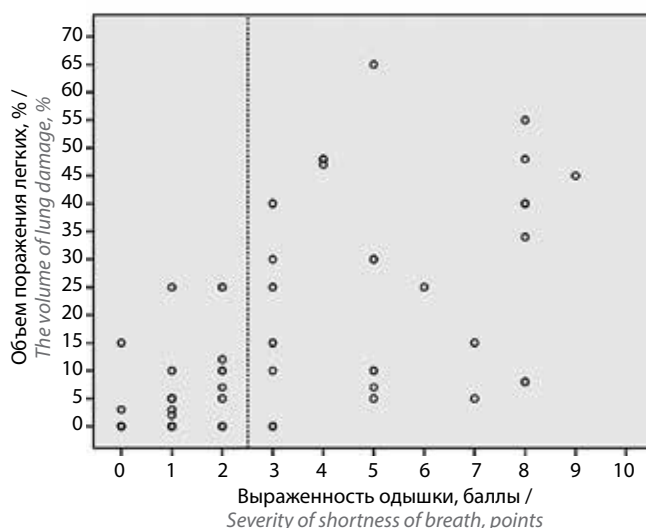


Рис. 1. Связь между выраженностью одышки по шкале Борга после теста 6-минутной ходьбы и объемом поражения легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения

Fig. 1. The relationship between the severity of shortness of breath on the Borg scale after a 6-minute walk test and the volume of lung damage according to high-resolution computed tomography

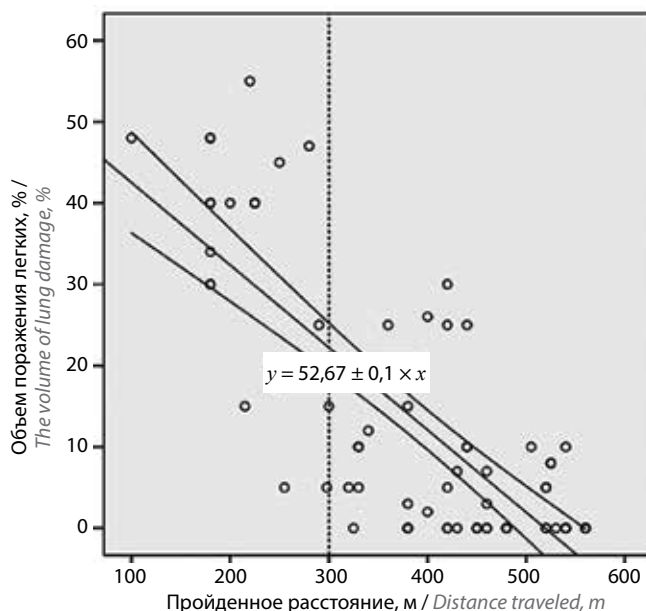


Рис. 2. Связь между пройденным расстоянием в тесте 6-минутной ходьбы и объемом поражения легких, по данным компьютерной томографии высокого разрешения

Fig. 2. The relationship between the distance traveled in the 6-minute walk test and the volume of lung damage according to high-resolution computed tomography

где ОПЛ — объем поражения легких в процентах; ИТ — показатель иммунотипа (принимает значение 9,4 для пациентов без выявленных анти-Pm-Scl, 8,2 — для пациентов с анти-CENP-B, 5,6 — для лиц с анти-Pm-Scl; 5,1 — для пациентов с 2 типами антител; 0 — для больных с анти-Scl-70); одышка — принимает значение 1 при наличии у пациента жалоб на одышку и 0 в остальных случаях; дистанция_{ТШХ} — расстояние,

Таблица 3. Корреляции объема поражения легких с количественными клиническими, функциональными, иммунологическими и инструментальными показателями**Table 3.** Correlations of lung lesion volume with quantitative clinical, functional, immunological and instrumental indicators

Параметр Parameter	Коэффициент корреляции r Correlation coefficient r	Значимость p Significance p
Возраст Age	0,013	>0,05
Продолжительность заболевания, лет: Duration of the disease, years:		
от возникновения феномена Рейно, from Raynaud syndrome,	–0,085	>0,05
от возникновения симптомов, кроме феномена Рейно from the onset of symptoms, except for the Raynaud syndrome	–0,046	>0,05
СДЛА Mean PAP	0,250	0,037
ФЖЕЛ FVC	–0,358	0,003
ОФВ ₁ FEV ₁	–0,223	>0,05
DLCO	–0,124	>0,05
Расстояние в ТШХ Distance in 6MWT	–0,778	<0,001
SpO ₂ : до ТШХ, before 6MWT, после ТШХ, after 6MWT, снижение более чем на 4 % decreasing more than 4 %	–0,363 –0,663 –0,664	0,001 <0,001 <0,001
Одышка по Боргу после ТШХ Borg dyspnea after 6MWT	–0,615	<0,001

Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с, DLCO – диффузионная способность легких для монооксида углерода, ТШХ – тест с 6-мин ходьбой, SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом.

Note. PAP – pulmonary arterial pressure, FVC – forced vital capacity, FEV₁ – forced expiratory volume in 1 s, DLCO – diffusion capacity of the lungs, 6MWT – six-minute walk test, SpO₂ – blood oxygen saturation.

пройденное в тесте с 6-мин ходьбой, м; SpO_{2-ТШХ} – насыщение крови кислородом после завершения ТШХ, %.

Обсуждение

Прогнозирование ОПЛ является важным элементом ведения пациентов с ССД. Актуальные клинические рекомендации и подходы к ведению больных с ИЗЛ, ассоциированным с ССД, подразумевают под собой комплексную оценку тяжести поражения легких. Оценка ОПЛ и скорости его прогрессирования лежит в основе принятия решений о начале проведения или смене иммуносупрессивного лечения либо применения антифибротической терапии.

В многочисленных наблюдательных исследованиях выявлен ряд показателей, коррелирующих с ОПЛ и прогрессированием ИЗЛ при данном заболевании. В их число входят пол (у мужчин наблюдался более

распространенный процесс), возраст (пациенты с дебютом заболевания в старшем возрасте имели худший прогноз распространенности ИЗЛ) [14], наличие дисфагии (при ней ОПЛ был большим) [15], тип ССД (поражение обширнее при диффузной форме и при ССД без вовлечения кожи) [16], иммунотип пациента (наличие антител к Scl-70 проявлялось более распространенным поражением легких, а анти-CENP-B придавалась защитная функция). Выявлены ассоциации более распространенного поражения легких с ухудшением показателей ФЖЕЛ, DLCO [14], модифицированного кожного счета по Роднану (Rodnan) [16], повышением скорости оседания эритроцитов, содержания в крови С-реактивного белка, степенью одышки, поражением суставов и мышц [14].

Выявленные в нашем исследовании показатели, значимо ассоциирующиеся с объемом поражения

Таблица 4. Значимые взаимонезависимые предикторы объема поражения легких у пациентов с системной склеродермией

Table 4. Significant mutually independent predictors of lung lesion volume in patients with systemic scleroderma

Параметр Parameter	Значимость p Significance p	Коэффициент регрессии B (95 % доверительный интервал) Regression coefficient B (95 % confidence interval)
Болезнь-специфические антитела: Disease-specific antibodies: анти-Scl-70, anti-Scl-70, анти-CENP-B, anti-CENP-B, анти-Pm-Scl, anti-Pm-Scl, 2 и более класса*, Multiple classes*, не выявлено sine autoantibodies	0,016	0 8,20 (–14,4...1,87) 5,56 (–17,3...6,14) 5,12 (–13,0...2,72) 9,44 (–15,0...–3,89)
Наличие одышки Presence of dyspnea	0,011	–7,22 (–12,8... –1,69)
Расстояние в ТШХ, м Distance in 6MWT, m	<0,001	–0,060 (–0,083... –0,037)
SpO ₂ после ТШХ, % SpO ₂ after 6MWT, %	0,008	–0,952 (–1,65... –0,251)

*3 пациента с антителами анти-CENP-B + анти-Scl-70 и 2 пациента с анти-Scl-70 + анти-Pm-Scl.

Примечание. Анти-Scl-70 – анти топоизомеразные антитела, анти-CENP-B – антицентромерные антитела, анти-Pm-Scl – антитела к топоизомеразе, ТШХ – тест с 6-мин ходьбой.

*3 patients with anti-CENP-B + anti-Scl-70 antibodies and 2 patients with anti-Scl-70 + anti-Pm-Scl antibodies.

Note. NSIP – nonspecific interstitial pneumonia, UIP – usual interstitial pneumonia, anti-Scl-70 – antitopoisoisomerase antibodies, anti-CENP-B – anticentromere antibodies, 6MWT – six-minute walk test.

легочной ткани, в основном совпадали с ранее известными [10–12]. Имеются, однако, и некоторые отличия. Так, мы не обнаружили существенной связи распространенности ИЗЛ с возрастом пациентов и их полом. По нашим данным, наиболее тесную связь с ОПЛ продемонстрировали показатели ТШХ, что не отмечено в ряде других регистров.

Одним из подходов к доинструментальному прогнозированию ОПЛ может быть формирование математических моделей. Так, скрининговым методом прогнозирования большего ОПЛ, осуществимого на очередном визите к врачу, может стать подсчет индекса, основанного на показателях ТШХ, жалобах и иммунологической характеристике пациента, определенной при первичном визите. Данные математические модели не только упростят прогнозирование развития заболевания, но и снизят экономическую нагрузку, уменьшая необходимость проведения дополнительной инструментальной диагностики.

Сформированные прогностические модели могут оказаться полезными для оценки применяющейся терапии: их включение в многофакторную модель позволит математически нивелировать различия между пациентами, и тем самым повысить точность и статистическую значимость оценки. С другой стороны,

приведенные регрессионные формулы могут быть применены для формирования групп риска пациентов с ОПЛ для их своевременного направления на ВРКТ. Несомненно, что ограниченная точность моделей для прогнозирования ОПЛ не позволяет их использовать вместо исследования легких с помощью ВРКТ.

Ограничения исследования

Экстраполяция полученных нами данных на всю популяцию пациентов с ССД требует большой осторожности. Так, в наблюдаемой нами группе пациентов было мало лиц с ранней ССД, а также больных с тяжелыми инвалидизирующими формами заболевания.

Заключение

Широкий ряд клинических, инструментальных и иммунологических показателей демонстрирует значимые корреляции с объемом поражения легочной ткани вследствие ИЗЛ у больных ССД. С практической точки зрения для прогнозирования ОПЛ наиболее перспективными представляются выявляемые анти-Pm-Scl, наличие жалоб на одышку, проходимое расстояние в ТШХ и SpO₂ после его завершения. Предложенные формулы могут быть полезны для отбора пациентов с целью проведения ВРКТ легких.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 2019;11:257–3. DOI: 10.2147/CLEP.S191418
2. Tyndall A.J., 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):1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264
3. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18–47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология* 2021;31(4):505–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510
Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E. et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2021;31(4):505–10. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510
5. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Современные подходы к терапии локализованной склеродермии. *Вестник дерматологии и венерологии* 2013;(3):96–100.
Dvornikov A.S., Khamaganova I.V., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. The present-day approaches to localized scleroderma therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology* 2013;(3):96–100. (In Russ.).
6. Хорольский Д.В., Клименко А.А., Першина Е.С., и др. Возможности прогнозирования интерстициального заболевания легких у больных системной склеродермией: результаты наблюдательного исследования. *Современная ревматология* 2023;17(4):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-57-63
Khorolsky D.V., Klimenko A.A., Pershina E.S. et al. Ways to predict interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: results of an observational study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2023;17(4):57–63. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-57-63
7. Distler O., Assassi S., Cottin V. et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020;55(5):1902026. DOI: 10.1183/13993003.02026-2019
8. Le Gouellec N., Duhamel A., Perez T. et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PloS One* 2017;12(8):e0181692. DOI: 10.1371/journal.pone.0181692
9. Vandecasteele E., De Pauw M., De Keyser F. et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;212:265–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.084
10. 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):2737–47. DOI: 10.1002/art.38098
11. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society / American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44(6):1428–46. doi:10.1183/09031936.00150314
12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(8):e70–e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
13. Wittram C., Mark E.J., McLoud T.C. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2003;23(5):1057–71. DOI: 10.1148/rg.235035702
14. Nihtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1625–35. DOI: 10.1002/art.38390
15. Savarino E., Bazzica M., Zentilin P. et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(5):408–13. DOI: 10.1164/rccm.200808-1359OC
16. Assassi S., Sharif R., Lasky R.E. et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010;12(5):R166. DOI: 10.1186/ar3125

Вклад авторов:

Д.В. Хорольский: сбор данных, написание текста статьи;
 А.А. Клименко: обзор публикаций по теме статьи;
 Е.С. Першина: консультант по методологии;
 Н.М. Бабадаева, А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак: анализ обзримых данных;
 Е.П. Михеева: сбор данных, работа с источниками;
 М.П. Мезенова: работа с источниками;
 Е.В. Жилиев: аналитика, сбор данных, написание текста статьи.

Contribution of the authors:

D.V. Khorolsky: data collection, writing the text of the article;
 A.A. Klimenko: review of publications on the topic of the article;
 E.S. Pershina: methodology consultant;
 N.M. Babadaeva, A.A. Kondrashov, N.A. Shostak: analysis of the reviewed data;
 E.P. Mikheeva: data collection, working with sources;
 M.P. Mezenova: working with sources;
 E.V. Zhilyaev: analytics, data collection, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Хорольский / D.V. Khorolsky: <https://orcid.org/0000-0001-5357-804X>
 А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 Е.С. Першина / E.S. Pershina: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>
 Н.М. Бабадаева / N.M. Babadaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>
 А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Н.А. Шостак / N.A. Shost: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
Е.П. Михеева / E.P. Mikheeva: <https://orcid.org/0009-0003-4517-8435>
М.П. Мезенова / M.P. Mezenova: <https://orcid.org/0009-0008-9878-5753>
Е.В. Жилиев / E.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Статья написана без спонсорской поддержки.
Financing. The article was written without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования (от 27.01.2021 г.) одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Respect for patients' rights and bioethics rules

The protocol of the study (on 01.27.2021) was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.