



А. В. Петров



А. С. Гаффарова

Оценка выраженности и характера необратимых органных повреждений у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией

А. В. Петров, д.м.н., проф. кафедры внутренней медицины № 2

А. С. Гаффарова, студент V курса 2-го медицинского факультета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Assessment of severity and pattern of irreversible organ damage in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma

A. V. Petrov, A. S. Gaffarova

Medical academy n.a. S.I. Georgievsky of Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

Резюме

Статья посвящена изучению степени выраженности и характера необратимых изменений в органах и системах организма с использованием индекса повреждения SLICC у больных системной красной волчанкой (СКВ) и системной склеродермией (ССД) с длительностью болезни более 5 лет. Были получены данные о высокой частоте неблагоприятных изменений у больных СКВ и ССД. У больных СКВ преобладали неблагоприятные изменения в сердечно-сосудистой системе, центральной нервной системе в виде острого нарушения мозгового кровообращения и судорог, а также венозные тромбозы, поражения органа зрения в виде катаракты, протеинурия (более 3,5 г в сутки) и рубцовая алопеция. У больных ССД чаще развивались поражения органов дыхания в виде легочного фиброза и легочной гипертензии, костно-мышечной системы, кожи и нейропатии черепно-мозговых нервов и периферических нервов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, системная склеродермия, индекс повреждения SLICC.

Summary

The article is devoted to the study of the degree and pattern of irreversible changes in the organs and systems of the body using the SLICC damage index in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic scleroderma (SSc) with a disease duration of more than 5 years. Data were obtained from a high incidence of adverse changes in patients with SLE and SSc. In patients with SLE, adverse changes in the cardiovascular system, central nervous system in the form of acute cerebral circulation disorders and seizures, as well as venous thrombosis, damage to the organ of vision in the form of cataracts, proteinuria (more than 3.5 g per day) and alopecia prevailed. Patients with SSc more often developed lesions of the respiratory organs in the form of pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension, the musculoskeletal system, skin and neuropathy of the cranial nerves and peripheral nerves.

Key words: systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, damage index SLICC.

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) и системная склеродермия (ССД) — это тяжелые хронические аутоиммунные заболевания, характеризующиеся высокой гетерогенностью клинических проявлений, тенденцией к неуклонному прогрессированию и неблагоприятным прогнозом при вовлечении в патологический процесс жизненно важных органов и систем. В последние годы благодаря достижениям в терапии системных заболеваний соединительной ткани десятилетия выживаемость пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) возросла более чем на 90 %, а системной склеродермией (ССД) — на 82 % (при лимитированной форме — 92 %, а при диффузной — 65 %) [1, 2]. В то же время значительное увеличение продолжительности

жизни больных СКВ и ССД привело к существенным изменениям в характере и выраженности формирующихся необратимых изменений в органах и системах организма при длительном течении болезни, а также в структуре причин смертности у больных. Среди основных причин неблагоприятных исходов у больных СКВ и ССД в настоящее время рассматриваются патологические изменения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах, почках и периферических сосудах, которые ассоциированы как с патогенезом СКВ и ССД, так и с прогрессированием коморбидных заболеваний и кумулятивными нежелательными эффектами лекарственной терапии [3].

С целью объективизации и стандартизации оценки кумулятивных повреждений у больных СКВ был разработан

индекс повреждения (ИП) SLICC / ACR Damage Index — SLICC / ACR DI — SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index). В ИП включены данные о необратимых повреждениях 12 систем органов, которые развились после манифестации СКВ [4, 5]. В ряде исследований была прослежена зависимость между значениями индекса повреждения и риском летальности больных [6, 7], что демонстрирует актуальность использования ИП в качестве перспективного прогностического маркера оценки эффективности терапии заболевания [8–11].

При ССД, в отличие от СКВ, с морфологической точки зрения, практически отсутствует обратимая экссудативная фаза воспаления, а превалирует прогрессирующий фиброз

Таблица 1
Характеристика 110 пациентов с СКВ

Показатель	Значение		p
	СКВ	ССД	
Соотношение женщины / мужчины, n (%)	102 (92,73%) / 8 (7,27%)	61 (96,83%) / 2 (3,17%)	p < 0,05
Возраст, годы, М ± σ	39,28 ± 12,0	54,22 ± 13,51	p > 0,05
Длительность заболевания на момент включения, мес., М ± σ	289,2 ± 34,56	316,8 ± 40,23	p > 0,05

Примечание: p — достоверность различий между больными СКВ и ССД.

органов и систем организма, скорость и распространенность которого значительно варьирует от формы заболевания, степени активности воспалительного процесса и эффективности базисной патогенетической терапии заболевания [12]. В то же время для ССД в настоящее время не разработаны критерии и индексы для оценки степени выраженности необратимых повреждений органов и систем организма по аналогии с СКВ.

Цель исследования: изучить степень и выраженность необратимых органических повреждений у больных СКВ и ССД с длительностью течения болезни более 5 лет с использованием ИП SLICC / ACR.

Методы и материалы исследования

В исследование включены 110 больных СКВ и 63 больных ССД с длительностью течения заболеваний более 5 лет, находившиеся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ «РКБ им. Семашко» с января 2011 года по декабрь 2016-го, подписавшие информированное согласие на включение в исследование. Пациентам проводилось стандартное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование: общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, определение суточной экскреции белка, С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарных антител, исследование иммунологического профиля (антинуклеарный фактор на HEp2-клеточной линии (АНФ), антитела к двухспиральной ДНК, RNP, Sm-, SSA-, SSB-антигенам, антицентромерным антител (АЦА) и антител к топоизомеразе-1 [Scl-70]), электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки в прямой

и боковой проекциях, эхокардиография (Эхо-КГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и сосудов, компьютерная и магнитно-резонансная томографии (КТ и МРТ). Активность СКВ оценивалась с использованием индекса SLEDAI-2K по данной градации: нет активности (SLEDAI = 0 баллов), низкая активность (SLEDAI = 1–5 баллов), средняя степень активности (SLEDAI = 6–10 баллов), высокая степень активности (SLEDAI = 11–19 баллов) и очень высокая степень активности (SLEDAI > 20 баллов). Текущую активность ССД оценивали согласно шкале индекса активности EScSG [12]: I — низкая (от 0 до ≤ 3 баллов), II — умеренная (от 3,5 до 6 баллов) и III — высокая (от 6,5 до 10 баллов).

С помощью ИП SLICC оценивали потенциально необратимые органические повреждения 12 систем органов от 1 до 7 баллов за каждый рассматриваемый параметр системы органов. Максимальная сумма достигает 47 баллов. При подсчете баллов ИП учитывались повреждения, зафиксированные после дебюта заболевания (непосредственно ассоциированные с патологией или возникшие в результате проводимого лечения), сохраняющиеся от 6 месяцев. Различали четыре степени ИП (отсутствие повреждений — 0 баллов, низкий ИП — 1 балл, средний ИП — 2–4 балла, высокий ИП — более 4 баллов).

Распределение наблюдавшихся больных по полу, возрасту и длительности заболевания представлено в табл. 1.

Среди наблюдаемых больных СКВ у 68,2 % активность СКВ была низкой (SLEDAI = 1–5), у 26,4 % наблюдалась средняя степень активности (SLEDAI = 6–10), высокая степень активности (SLEDAI = 11–19) была выявлена у 5,4 %. АНФ в титрах выше

1/160 был выявлен у 79,1 % больных; антитела к двухспиральной ДНК (а-дсДНК) в титре более 20,0 Ед/мл были выявлены у 45,07 % больных, другие виды антинуклеарных антител определялись у 67,6 % больных.

Среди наблюдаемых больных ССД согласно шкале индекса активности EScSG низкая активность (от 0 до 3 баллов) была выявлена у 33,33 % больных, умеренная активность (3,5–6,0 балла) — у 60,32, высокая активность (6,5–10 баллов) — 6,35 % больных. У пациентов с ССД определялись следующие иммунологические нарушения: у 17,07 % больных обнаруживались АЦА, у 26,83 % — антитела к Scl-70, у 12,2 % — антитела к Ro-антигену, а у 19,5 % — антитела к дсДНК, RNP, RNA, Sm-антигену.

В табл. 2 представлены данные о медикаментозной терапии больными СКВ и ССД.

Статистическая обработка проводилась с применением компьютерных программ Microsoft Office Excel и MedStat. Определение соответствия распределения показателей нормальному закону производилось по величине асимметрии и эксцесса и критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее (М) и стандартное отклонение (σ). При распределении отличным от нормального определяли медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении параметрических показателей групп пациентов переменных применяли t-критерий Стьюдента. При распределении отличным от нормального непараметрические показатели сравнивали с использованием критерия W-критерия Вилкоксона. Анализ качественных признаков производили с применением χ²-критерия Пирсона. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Таблица 2
Медикаментозная терапия ГК и цитостатическими препаратами у больных СКВ и ССД

Препараты	Число больных, n (%)		Р
	СКВ	ССД	
ГК внутрь	103 (93,64%)	48 (76,19%)	$p > 0,050$
ПТ	11 (10,00%)	3 (4,76%)	$p < 0,050$
Цитостатические препараты	68 (61,82%)	37 (58,73%)	$p > 0,050$
ЦФ	14 (12,73%)	4 (6,35%)	$p < 0,050$
АЗА	22 (20,00%)	4 (6,35%)	$p < 0,050$
ММФ	7 (6,36%)	1 (1,59%)	$p < 0,050$
МТ	4 (3,64%)	8 (12,70%)	$p = 0,008$
Гидроксихлорохин	29 (26,36%)	22 (34,92%)	$p < 0,050$
Другие		4 (6,35%)	$p = 0,004$
сульфасалазин	0 (0,00%)	3 (4,76%)	
ЛФ		1 (1,59%)	

Примечание: ГК — глюкокортикостероиды, ПТ — пульс-терапия, ЦФ — циклофосфан, АЗА — азатиоприн, ММФ — мофетил микофенолат, МТ — метотрексат, ЛФ — лефлуномид; р — достоверность различий между больными СКВ и ССД.

Таблица 3
Терапия ГК перорально за период болезни у больных СКВ и ССД (эквивалент по преднизолону). Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение	
	СКВ	ССД
Медиана	12,5 [7,5; 20]*	8,75 [5; 10]*
Минимум	2,5	2,5
Максимум	80	20
Лев. (95% ДИ)	10	5
Прав. (95% ДИ)	15	10

Примечание: * — достоверность различий показателей между СКВ и ССД с достоверностью $p < 0,001$.

Таблица 4
Градация индекса повреждения у больных СКВ и ССД

Индекс повреждения SLICC	Значение		Р
	СКВ	ССД	
Отсутствие повреждений	18 (16,36%)	3 (4,76%)	$p < 0,05$
Низкий	19 (17,27%)	11 (17,46%)	$p > 0,05$
Средний	61 (55,45%)	42 (66,67%)	
Высокий	12 (10,90%)	7 (11,11%)	

Результаты

При оценке значений ИП у наблюдаемых больных (табл. 4) было установлено, что у большинства больных с анамнезом заболеваний более 5 лет наблюдались проявления необратимых повреждений тех или иных органов и систем. Отсутствие повреждений было зарегистрировано достоверно чаще у больных с СКВ по сравнению с больными ССД (16,36 против 4,76%; $p < 0,05$). Низкий ИП был зафиксирован у 19 (17,27%) и 11 (17,46%) больных СКВ и ССД соответственно; средний ИП SLICC зарегистрирован у 61 (55,45%) и у 42 (66,67%) пациентов с СКВ и ССД, высокий ИП определяли у 12 (10,9%) больных СКВ и 7 (11,11%) больных СКВ и ССД.

В табл. 5 представлены данные органных изменений у наблюдавшихся больных СКВ и ССД в сравнительном аспекте. В наибольшей степени необратимые изменения у больных СКВ были выражены у в сердечно-сосудистой системе. У больных СКВ достоверно чаще, чем при ССД, диагностировались кардиомиопатия, органические изменения клапанов сердца и перикардит ($p < 0,05$) при отсутствии различий в частоте стенокардии ($p > 0,05$). Инфаркт миокарда (ИМ) манифестировал у двух пациентов с СКВ, у одного из которых был зафиксирован реинфаркт, у больных ССД случаи ИМ не регистрировались.

Более четверти наблюдаемых больных СКВ и ССД имели возникшие

после манифестации заболевания поражения органа зрения. Они в равной степени были распространены у этих больных. Достоверные различия были выявлены только в частоте развития катаракты, которая была достоверно выше у больных СКВ ($p < 0,05$).

Больные СКВ и ССД не различались между собой по частоте развития нарушений функции почек, но выраженная протеинурия, ассоциированная с развитием нефротического синдрома, достоверно чаще наблюдалась у больных СКВ ($p < 0,05$). У больных СКВ чаще наблюдались поражения периферических сосудов за счет значительно повышения частоты развития венозных тромбозов ($p < 0,01$).

Частота поражения нервной системы у больных СКВ и ССД была весьма высокой (соответственно 14,45 и 19,05%; $p > 0,05$). При этом острые нарушения мозгового кровообращения и судороги регистрировались только у больных СКВ ($p < 0,05$). В то же время нейропатия черепно-мозговых и периферических нервов чаще наблюдалась у больных ССД ($p < 0,05$).

У пациентов с ССД определялась достоверно более высокая частота необратимых поражений легких (10,90 против 66,67%; $p < 0,01$), в частности, легочного фиброза и легочной гипертензии (2,73 против 7,94%; $p < 0,015$). Кроме этого, у больных ССД достоверно чаще встречались необратимые изменения костно-мышечной системы ($p < 0,05$), а именно атрофия или слабость мышц и артрит с деформацией суставов ($p < 0,05$).

В популяции наблюдавшихся больных ССД была достоверно ($p < 0,05$) выше частота поражений кожи (за исключением рубцовой алопеции), сахарного диабета и злокачественных новообразований. В частоте необратимых поражений желудочно-кишечного тракта и половой системы статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,1$).

Заключение

Данные настоящего исследования согласуются с данными всероссийского многоцентрового исследования РЕНЕССАНС, которое продемонстрировало значительную распространенность необратимых повреждений у больных СКВ, прогрессивно возрастающую при увели-

чении длительности заболевания [13]. В нашем исследовании было показано, что у наблюдаемых больных СКВ с длительностью болезни более 5 лет рост значений ИП происходил за счет развития преимущественно необратимых поражений сердечно-сосудистой системы, органов зрения, половой системы и кожи.

У больных СКВ по сравнению с больными ССД чаще развивались необратимые изменения сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы в виде острого нарушения мозгового кровообращения и судорог, венозных тромбозов, поражений органов зрения в виде катаракты, протенирии (более 3,5 г в сутки) и рубцовой алопеции.

У больных ССД также наблюдались высокие значения ИП, которые суммарно достоверно не отличались от больных СКВ. По сравнению с СКВ у больных ССД чаще развивались поражения органов дыхания в виде легочного фиброза и легочной гипертензии, костно-мышечной системы, кожи (за исключением рубцовой алопеции) и нейропатии черепно-мозговых нервов и периферических нервов.

Проведенное исследование также демонстрирует необходимость создания и адаптации для больных ССД системы оценки необратимых поражений внутренних органов с учетом возможных поражений сердечно-сосудистой системы в виде аритмий, пищевода и кожи с развитием дигитальных язв.

Список литературы

1. Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999 Feb; 26 (2): 490–7.
2. Joannidis J, Vlachoyiannopoulos P., Haidich A, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2–10.
3. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics / American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar; 39 (3): 363–9.
4. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 May; 40 (5): 809–13.
5. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating

Локализация и вид поражения	Число больных, n (%)		p
	СКВ	ССД	
Орган зрения	32 (29,09%)	16 (25,40%)	p > 0,050
• катаракта	12 (10,09%)	4 (6,35%)	p = 0,015
• изменения сетчатки и ЗН	23 (20,90%)	14 (22,22%)	p > 0,050
Сердечно-сосудистая система	55 (50,00%)	12 (19,05%)	p = 0,005
• стенокардия	1 (0,91%)	1 (1,59%)	p > 0,050
• инфаркт миокарда	2 (1,81%)	0 (0,00%)	p = 0,008
• кардиомиопатия	19 (17,27%)	5 (7,94%)	p = 0,005
• поражение клапана сердца	26 (25,45%)	5 (7,94%)	p = 0,005
• перикардит	16 (14,55%)	1 (1,59%)	p = 0,005
Нервная система	17 (14,45%)	12 (19,05%)	p > 0,050
• ОНМК	7 (6,36%)	0 (0,00%)	p = 0,008
• судороги	3 (2,72%)	0 (0,00%)	p = 0,008
• нейропатия периферических нервов и ЧМН	9 (8,18%)	10 (15,87%)	p = 0,005
• снижение когнитивных функций	2 (1,82%)	2 (3,17%)	p > 0,050
Легкие	12 (10,90%)	42 (66,67%)	p = 0,008
• легочная гипертензия	3 (2,73%)	5 (7,94%)	p = 0,008
• легочной фиброз	11 (10,00%)	42 (66,67%)	p = 0,008
Почки	9 (8,18%)	4 (6,35%)	p > 0,050
• клубочковая фильтрация менее 50 мл/мин.	4 (3,64%)	3 (4,76%)	p > 0,050
• протеинурия выше 3,5 г/сут.	4 (4,55%)	1 (1,59%)	p = 0,006
• конечная стадия почечного заболевания	1 (0,91%)	0 (0,00%)	p > 0,050
Периферические сосуды	15 (13,64%)	3 (4,76%)	p = 0,005
• перемежающаяся хромота в течение 6 мес.	0 (0,00%)	2 (3,17%)	p > 0,050
• небольшая потеря ткани	2 (1,81%)	0 (0,00%)	p > 0,050
• значительная потеря ткани когда-либо	1 (0,91%)	1 (1,59%)	p > 0,050
• венозный тромбоз	12 (10,90%)	0 (0,00%)	p = 0,005
Желудочно-кишечный тракт	5 (4,54%)	2 (3,17%)	p > 0,050
Костно-мышечная система	11 (10,00%)	16 (25,40%)	p = 0,038
• мышечная атрофия или слабость	3 (2,72%)	6 (9,52%)	p = 0,038
• деформирующий или эрозивный артрит	9 (8,18%)	8 (12,70%)	p = 0,038
• остеопороз с переломами	1 (0,91%)	1 (1,59%)	p > 0,050
• аваскулярный некроз	1 (0,91%)	0 (0,00%)	p > 0,050
• остеомиелит	1 (0,91%)	0 (0,00%)	p > 0,050
Кожа	54 (49,09%)	42 (66,67%)	p = 0,019
• рубцовая алопеция	18 (16,36%)	2 (3,17%)	p = 0,005
• поражение кожи (рубцевание, изъязвления)	3 (2,72%)	19 (30,16%)	p = 0,008
• поражение половой системы	38 (34,55%)	21 (33,33%)	p > 0,050
• сахарный диабет	3 (2,72%)	8 (12,70%)	p = 0,008
• малигнизация	0 (0,00%)	3 (4,76%)	p = 0,008

Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus inter-national comparison. *J Rheumatol*. 2000 Feb; 27 (2): 373–6.

6. Андрианова ИА, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2005; 43 (5): 19–22 [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005; 43 (5): 19–22 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2005-35.
7. Тарасова ИА. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 140 с. [Tarasova IA. Znachenie indeksa povrezhdeniya v prognozirovanii iskhoda sistemoynoi krasnoi volchanki. Diss. ... kand. med. nauk [The value of damage index in predicting the outcome of systemic lupus erythematosus. Diss. ... Cand. Med. Sci. Moscow; 2003. 140 p.]
8. Valentini G., Della Rossa A., Bombardieri S. et al. European multicentre study to define criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease ac-

tivity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592–8.

9. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol*. 2006; 33 (8): 1570–7.
10. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 30 (9): 1955–9.
11. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec; 43 (3): 352–61. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003.
12. Valentini G., Bencivelli W., Bombardieri S. et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 901–3.
13. Асеева ЕА, Соловьев СК, Ключкина НГ и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (ПЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (4): 404–411.

Для цитирования. Петров А.В., Гаффарова А.С. Оценка выраженности и характера необратимых органических повреждений у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 30–33.