

## ЛЕКЦИЯ

# Проблема активности при системной склеродермии

Н.Г. Гусева, Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*Проблема активности системной склеродермии (ССД) непосредственно связана со стандартизацией обследования больных и важна для выбора лечебного комплекса, определения дозы лекарственных препаратов, контроля терапии. Большие трудности в определении активности при ССД обусловлены особенностями патогенеза и морфогенеза заболевания. Следует подчеркнуть, что при ССД нет четко очерченных периодов обострения и ремиссии. Разграничить потенциально обратимые воспалительные изменения, определяющие «активность» ССД, от необратимых фиброзных, характеризующих тяжесть заболевания, сложно. Лабораторные показатели воспалительной активности также мало информативны. Непростая проблема активности при ССД подлежит дальнейшему изучению в отношении как совершенствования и модификации имеющихся индексов, так и поиска единого специфического и/или «ключевых» патогенетически и клинически значимых маркеров активности заболевания.*

**Ключевые слова:** системная склеродермия, активность, индексы активности.

**Контакты:** Майя Николаевна Старовойтова [mayyastar@mail.ru](mailto:mayyastar@mail.ru)

## *The problem of activity in systemic scleroderma*

*N.G. Guseva, T.A. Nevskaya, M.N. Starovoitova*

*Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The problem of systemic scleroderma (SSD) activity enters into the view of standardized patient examination and it is important for choosing a therapeutic complex, for determining the dose of drugs, and for monitoring therapy. Great difficulties in the determination of activity in SSD are caused by the pathogenetic and morphogenetic features of the disease. It should be emphasized that there are no clearly defined exacerbation and remission periods. It is difficult to differentiate the potentially reversible inflammatory changes determining the activity of SSD from the irreversible fibrous changes characterizing the severity of the disease. The laboratory parameters of inflammatory activity are also of little informative value. The complicated problem of activity in SSD is to be further investigated both to improve and modify existing indices and to search for a common specific marker and/or key pathogenetically and clinically relevant markers of disease activity.*

**Key words:** systemic scleroderma, activity, activity indices.

**Contact:** Maya Nikolayevna Starovoitova [mayyastar@mail.ru](mailto:mayyastar@mail.ru)

Системная склеродермия (ССД) остается одним из наиболее тяжелых ревматических заболеваний, характеризуется прогрессирующим течением, инвалидизацией и высоким уровнем летальности, хотя в последнее десятилетие прогноз при этом заболевании несколько улучшился. [1, 2]. В основе болезни лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и патологии сосудов по типу облитерирующего эндартериолита, что клинически проявляется характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки) и распространенными вазоспастическими нарушениями.

Как показали наши многолетние наблюдения и данные других авторов, ССД является гетерогенным заболеванием с различными клиническими формами и вариантами течения. Еще в 60–70-е годы, когда ССД была впервые детально изучена с терапевтических позиций и стали очевидны системность, клинический полиморфизм и различия в эволюции болезни, нами выделены три основных варианта ее течения: острое (быстро прогрессирующее), подострое и хроническое (медленно прогрессирующее). Это нашло подтверждение при дальнейших исследованиях, а выделенные нами варианты течения ССД были включены в отечественную классификацию заболевания [3, 4]. Тогда же были вы-

делены основные стадии ССД: I – начальная (ранняя), II – развернутая, или стадия генерализации процесса, и III – терминальная, когда развивается недостаточность пораженных органов (легкие, сердце, почки и др.). Предприняты также попытки градации аморфного представления об активности ССД с выделением трех степеней: 1-я – минимальная, 2-я – средняя и 3-я – высокая на основании клинических и используемых тогда лабораторных параметров (СОЭ и др.). Они отражали преимущественно воспалительный компонент заболевания и использовались, в известной степени, для оценки состояния больного и контроля эффективности лечения, в частности глюкокортикоидами.

В последующие десятилетия наряду с патофизиологическими основами ССД в мире изучались отдельные клинические и лабораторные параметры ее активности, однако проблема оставалась не решенной, главным образом из-за выраженной гетерогенности и сложного патогенеза заболевания.

Проблема активности связана со стандартизацией обследования больных и важна для выбора лечебного комплекса, определения дозы препаратов, контроля эффективности лечения, сопоставления результатов исследований, достоверной оценки эффективности препаратов в клинических испытаниях.

## Л Е К Ц И Я

Трудности в определении активности ССД обусловлены особенностями ее пато- и морфогенеза: тесная ассоциация иммуновоспалительных и фибропластических (прогрессирующий фиброз) процессов, генерализованные микроциркуляторные нарушения с широким участием основных групп клеток (иммунные клетки, эндотелий, фибробласты, маст-клетки, тромбоциты) и клеточно-тканевых медиаторных систем.

При ССД нет четко очерченных периодов обострения и ремиссии. Разграничить потенциально обратимые воспалительные изменения, определяющие «активность» ССД от необратимых фиброзных, характеризующих «тяжесть» болезни, можно при патоморфологическом исследовании, но клинически это крайне сложно, так как они имеют однотипные клинические проявления и нередко сосуществуют в одном органе; кроме того, воспалительная стадия процесса быстро переходит в фиброзную. Лабораторные показатели воспалительной активности мало информативны, могут быть значительно повышены при подостром течении и менее выражены при остром прогрессирующем течении ССД с преобладанием фиброза.

Условно выделяют два подхода к изучению активности ССД:

1) **«патогенетический»** – исследование и выделение лабораторных показателей (маркеров), определяющих клеточную и медиаторную активность склеродермического процесса;

2) **«клинический»** – оценка ведущих клинических проявлений заболевания (с учетом прогрессирования) и разработка индексов активности.

При изучении *ключевых звеньев патогенеза ССД* – поражения иммунной системы, генерализованных нарушений микроциркуляции и метаболизма соединительной ткани (прогрессирующий фиброз) – к концу XX в. были идентифицированы в большей или меньшей степени специфичные для заболевания факторы повреждения эндотелия, активации фибробластов, иммунных клеток, тромбоцитов, которые условно могут рассматриваться как «маркеры» активности.

К потенциальным сывороточным маркерам активности при ССД, согласно данным М. Matusci-Cernic и соавт. [5], были отнесены:

– факторы активации фибробластов: повышение уровня пролигидроксилазы и пропептида коллагена III типа (P3H NP), коллагеновых маркеров, нейтральной эндопептидазы, гиалуронана;

– факторы повреждения эндотелия: антиген фактора фон Виллебранда, ангиотензин-конвертирующий энзим, эндотелин, тромбомодулин, циркулирующие молекулы адгезии (ELAM1, ICAM1 и др.);

– факторы повреждения базальных мембран: ламинин P1 и β-галактозидаза;

– факторы активации T- и B-лимфоцитов: увеличение уровня ИЛ2 и рецепторов ИЛ2 (ИЛ2P), CD4, IgG, γ-глобулинов и аутоантител.

Проведенные нами ранее совместно с финскими учеными исследования показали значение новых маркеров метаболизма коллагена (пептид проколлагена III типа) и базальных мембран у больных ССД с поражением почек [6]. В обзорной статье Т. Medsger [7] обобщена широкая гамма цитокинов (ИЛ2, 4, 6, 8, pИЛ2P, IgF β, E-селектины) и нецитокиновых протеинов, таких как маркеры повреждения сосудистого эндотелия, базальной мембраны, гиперактив-

ности фибробластов (факторы роста, фактор некроза опухоли α – ФНОα и др.), которые, являясь компонентами патогенеза, могут отражать активность склеродермического процесса и коррелировать с клиническими параметрами. Так, при ранней ССД обнаружено повышение уровня сывороточных острофазовых белков [8], увеличение синтеза оксида азота, растворимых VCAM1 и E-селектина; высказано предположение, что активированные эндотелиальные клетки являются местом продукции NO [9]. Уровень циркулирующего ингибитора ангиогенеза эндостатина был отчетливо повышен у больных ССД с диффузным поражением кожи, легких и изъязвлениями [10]. Увеличение в сыворотке соединительнотканного фактора роста коррелировало с выраженностью фиброза кожи и тяжестью легочного фиброза [11]. Подобных наблюдений было много, в последующем число их прогрессивно росло, но единого специфического для ССД лабораторного маркера не обнаружено.

Существенный прогресс в решении проблемы активности ССД преимущественно с *клинических позиций* достигнут в 2001 г., когда был подведен предварительный итог мультицентровых Европейских исследований (согласно протоколам 290 больных ССД из 19 европейских центров) и разработан унифицированная система полуколичественной оценки активности ССД с использованием 10-балльной шкалы индексов активности EScSG (European Scleroderma Study Group) [12, 13].

Предложена дифференцированная оценка основных клинических и лабораторных показателей активности ССД, причем наивысшие баллы имели показатели кожного и висцерального фиброза (сердечно-легочная патология), наиболее важные для заболевания в целом. Впервые определение активности включало оценку прогрессирования (Δ) основных клинических проявлений болезни. Прогрессирование определялось на основании ухудшения симптомов поражения за последний месяц перед обследованием (оценка больного). Разработано три категории показателей активности: I – для больных ССД в целом (общая группа), II – для больных с диффузной формой ССД и III – для больных с лимитированной формой ССД (табл. 1).

Выделено три степени активности ССД: I – низкая (от 0 до ≤3 баллов), II – умеренная (от 3,5 до 6 баллов) и III – высокая (от 6,5 до 10 баллов). Заболевание считается активным при индексе активности >3 баллов.

В 2000–2005 гг. в НИИР РАМН нами были проведены клинико-лабораторные и морфологические исследования ранней ССД; также изучались корреляция предложенных индексов EScSG с основными клиническими параметрами ССД и их динамика [14]. В исследование было включено 145 больных ССД в возрасте от 18 до 78 лет (48±15 лет), причем у 67 (46%) больных была ранняя ССД (до 3 лет после развития кожной патологии); у 51 (35%) – диффузная и у 94 (65%) – лимитированная форма; течение заболевания было острым у 45 (31%), подострым у 44 (29%) и хроническим у 58 (40%) больных. Активность заболевания (по индексам активности EScSG) была высокой (3-я степень, 6,5–10 баллов) у 27% больных, умеренной (2-я степень, 3,5–6 баллов) у 28% и низкой (1-я степень, 0–3 балла) у 45%.

При сопоставлении общего индекса EScSG с основными клинико-лабораторными параметрами, используемыми в отечественной клинической практике, выявлена их корреляция (табл. 2) и значимость показателей для оценки актив-

Л Е К Ц И Я

Таблица 1. Оценка активности ССД

Клинические и лабораторные показатели	Баллы
<b>Оценка активности системной склеродермии EScSG [12]</b>	
<b>Прогрессирование:</b>	
Δ кожа	2,0
Δ сердечно-легочная система	2,0
Δ сосудистые нарушения	0,5
<b>Наличие:</b>	
отек кожи пальцев кистей	0,5
кожный счет >14	1,0
дигитальный некроз	0,5
артрит	0,5
СОЭ>30 мм/ч	1,5
гипокомплементемия	1,0
DLCO <80%	0,5
Активность, общий балл	Максимально 10
<b>Составляющие индекса активности лимитированной формы ССД</b>	
<b>Прогрессирование:</b>	
Δ кожа	2,5
Δ сердечно-легочная система	1,5
Δ сосудистые нарушения	1,0
<b>Наличие:</b>	
отек кожи пальцев кистей	0,5
артрит	1,0
СОЭ>30 мм/ч	2,5
гипокомплементемия, или увеличение уровня ЛДГ, или гиперпигментация, или дигитальный некроз	1,0
Активность, общий балл	Максимально 10
<b>Составляющие индекса активности диффузной формы ССД</b>	
<b>Прогрессирование:</b>	
Δ кожа	2,5
Δ сердечно-легочная система	1,5
Δ сосудистые нарушения	1,0
<b>Наличие:</b>	
отек кожи пальцев кистей	0,5
артрит	1,0
СОЭ>30мм/ч	2,5
гипокомплементемия, или увеличение уровня ЛДГ, или гиперпигментация, или дигитальный некроз	1,0
Активность, общий балл	Максимально 10

**Примечание.** ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

ности ССД. Так, об активности патологического процесса свидетельствуют такие проявления заболевания, как отек (склередема) и/или плотность кожи (кожный счет по Rodnan >14), мышечная слабость, похудение и повышение СОЭ. Однако наиболее значительная корреляция отмечена между прогрессированием кожной и висцеральной (сердце, легкие) патологии (R=0,7 и 0,65 соответственно при p=0,00001), а также между степенью активности и характером течения ССД (R=0,76, p=0,00001; рис.1).

У 81% больных степень активности была связана с характером течения заболевания: 3-я степень – с острым течением, 2-я степень – с подострым и 1-я степень – с хроническим. Выявлена достоверная обратная зависимость между активностью ССД, рассчитанной на основании индексов EScSG, и длительностью заболевания. Наиболее высокие показатели активности наблюдались у больных ранней ССД при быстро прогрессирующем течении с развитием выра-

женной органной патологии, включая поражение легких, которое в настоящее время является основной причиной летальности при ССД.

При динамическом обследовании 60 больных в течение 1 года отмечена корреляция индексов активности EScSG с динамикой кожных проявлений (согласно модифицированному кожному счету Rodnan) и другими изменениями клинического статуса.

*Детальные морфологические и иммунологические исследования* показали взаимосвязь индексов активности EScSG с морфологическими и серологическими признаками Т-клеточной активности, выраженностью иммуновоспалительных и фибропластических процессов при ранней ССД.

Морфологическое исследование (биопсия кожи предплечья) у 45 больных ССД, включая 30 больных ранней ССД, выявило активность иммуновоспалительных и фибропластических процессов, выраженную периваскулярную инфильтрацию (Т-лимфоциты, макрофаги, активированные тучные клетки), экспрессию ICAM1 на эндотелий сосудов, скопление фибробластов в периваскулярных пространствах – на ранней стадии заболевания. Периваскулярные инфильтраты обнаружены у преобладающего большинства (81%) больных ранней ССД и состояли преимущественно из лимфоцитов, при иммунотипировании которых выявлено четкое преобладание CD4+ Т-клеток, в то время как при поздней ССД инфильтрация была менее выраженной и имела смешанный Т- и В-клеточный характер. При ранней ССД также выявлены морфологические признаки активации эндотелиальных и тучных клеток. У 73% больных обнаружены скопления тучных клеток в периваскулярных пространствах, у 88% – ICAM1 на эндотелии сосудов. Одновременно в коже больных ранней ССД определялась активация фибропластической реакции: у 86% больных обнаружены скопления фибробластов в периваскулярной ткани. Отмечены близость расположения Т-лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов в периваскулярной зоне и прямая корреляция количества тучных клеток и лимфоцитов в составе инфильтратов, что свидетельствует о взаимодействии этих клеток и участии тучных клеток в развитии характерного для ССД фиброза.

Высокая активность и острое течение заболевания ассоциировались с достоверно более выраженной воспалительной инфильтрацией, скоплением фибробластов в периваскулярных пространствах и экспрессией ICAM1 на эндотелиальных клетках. Так, у больных с 3-й степенью активности обнаружены достоверно более выраженная Т-лимфоцитарная инфильтрация, достоверно большее число фибробластов со скоплением клеток в периваскулярных пространствах и в 100% случаев – морфологические признаки активации эндотелиальных клеток в виде экспрессии ICAM1 на эндотелии сосудов.

С целью поиска надежных *серологических маркеров* активности ССД были изучены уровни цитокинов периферической крови, позволяющие оценить функциональную активность различных типов иммунокомпетентных клеток. Активация Т-лимфоцитов была количественно определена по уровню в крови rIL2R (растворимый рецептор IL2) – общего маркера Т-лимфоцитов; изучены функциональная активность Т-хелперов 1-го и 2-го типа, а также ряд цитокинов, имеющих преимущественно моноцитарное происхождение. Показано, что именно Т-клеточная активация играет роль в развитии

Л Е К Ц И Я

начальных этапов ССД и прогрессирувании заболевания в целом; определение показателей Т-лимфоцитарной активации может быть использовано в качестве маркеров активности склеродермического процесса [15]. Концентрация рИЛ2Р была достоверно выше у больных ранней ССД по сравнению с пациентами с поздней ССД. Установлены взаимосвязь рИЛ2Р с активностью, рассчитанной на основании индексов EScSG, корреляция с динамикой процесса, что подтверждает возможность использования *рИЛ2Р как маркера активности ССД*.

Высокая активность заболевания сопровождалась не только признаками Т-лимфоцитарной активации, но и дисрегуляцией в системе Т-хелперов 1-го и 2-го типа с преобладанием продукции Th2-цитокинов, в частности ИЛ4. Содержание ИЛ4 прямо зависело от активности заболевания, было достоверно выше при диффузной форме болезни и коррелировало с уровнем рИЛ2Р в крови; следовательно, ИЛ4 также может быть использован в качестве лабораторного маркера активности ССД.

Еще одним доступным для применения в клинической практике показателем является уровень *высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ)*, повышение которого может быть связано с тканевым воспалением и сосудистым повреждением, предшествующим развитию фиброза при ССД. Повышение уровня вчСРБ обнаружено у 1/3 обследованных с ССД, коррелировало с активностью заболевания, выраженностью кожного процесса, интерстициального поражения легких, повышением уровня рИЛ2Р, прогностически неблагоприятных ССД-специфических аутоантител (а-Scl-70) и СОЭ [16].

Следует иметь в виду, что общий анализ крови не выявляет специфических для ССД изменений, но оценка СОЭ помогает в определении активности заболевания и широко используется в клинической практике.

На основании указанных выше исследований были выявлены лабораторные показатели, которые отражают выраженность иммуновоспалительного процесса при ССД, связаны между собой, имеют достаточную чувствительность в отражении клинического статуса, динамики и, следовательно, могут служить маркерами активности заболевания (рис.2).

Таким образом, из клинических показателей, согласно индексам EScSG и нашим данным, наибольшее значение имели: 1) прогрессирование кожных изменений; 2) прогрессирование висцеральной патологии; 3) оценка функционального состояния легких по данным исследования форси-

Таблица 2. *Взаимосвязь EScSG и основных клинико-лабораторных параметров, используемых в отечественной клинической практике*

Параметр	Коэффициент корреляции Пирсона (R)	p
Характер течения	0,76	0,00001
Форма болезни	0,22	Н. д.
Плотность кожи (кожный счет Rodnan)	0,47	0,001
Отек кожи	0,37	0,01
Артрит	0,06	Н. д.
Утренняя скованность	0,02	Н. д.
Мышечная слабость (степень)	0,3	0,01
Конституциональные симптомы (похудение)	0,4	0,001
Прогрессирование кожных изменений	0,7	0,00001
Прогрессирование висцеральной патологии	0,65	0,00001
Прогрессирование сосудистых нарушений	-0,1	Н. д.
Дигитальный некроз	0,06	Н. д.
СОЭ	0,38	0,001

*Примечание.* Н. д. – недостоверно.

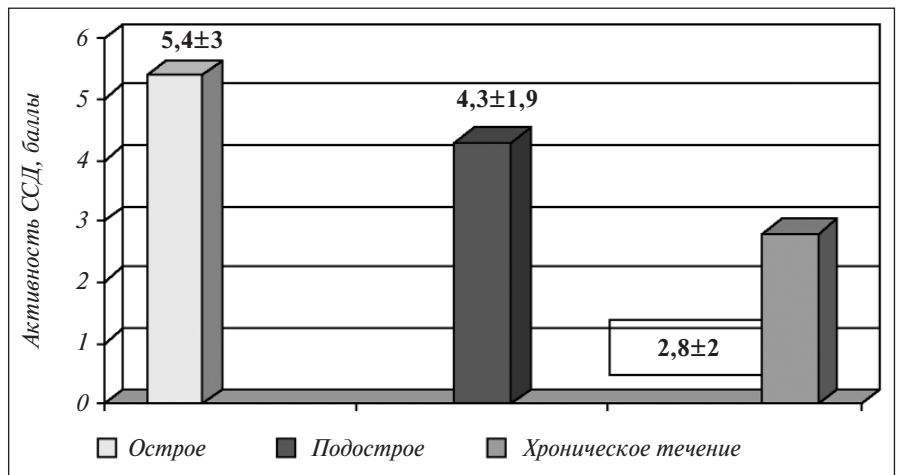


Рис. 1. *Взаимосвязь остроты течения ССД и индексов активности EScSG*

рованной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и/или диффузионной способности легких (DLCO); 4) характер течения. Эти четыре параметра составляют основу критериев активности ССД, которые дополняются такими статистически достоверными признаками, как отек и плотность кожи (по модифицированному кожному счету Rodnan), мышечная слабость, потеря массы тела и повышение СОЭ. Считаю необходимым обратить внимание на такой дополнительный к индексу EScSG параметр, как характер течения, который используется в отечественной классификации и коррелирует с активностью заболевания. К серологическим маркерам активности могут быть отнесены показатели Th2-клеточного иммунитета (рИЛ2Р и ИЛ4) и уровень вчСРБ.

## ЛЕКЦИЯ

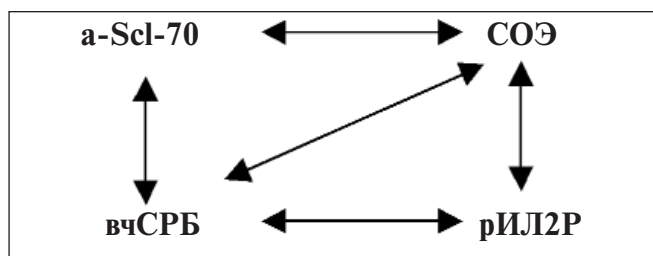


Рис. 2. Взаимосвязь лабораторных маркеров активности ССД

Особую ценность представляет определение активности на ранней стадии заболевания, в период так называемого терапевтического окна, когда имеется потенциальная возможность предотвратить развитие тяжелой фиброзной и сосудистой патологии, улучшить качество жизни больных и прогноз ССД.

Временная характеристика ранней ССД как «первых 3 лет после появления кожных изменений», или «первого не-Рейно симптома» условна и не совсем корректна. Согласно нашим первым наблюдениям [3] и последующим исследованиям [17], наиболее частым начальным проявлением ССД, особенно при хроническом течении заболевания, является синдром Рейно. Это стало очевидным в настоящее время, когда изучение ранней ССД вошло в программу современных международных исследований для разработки «очень ранней» диагностики заболевания [18]. Группой EUSTAR (Scleroderma Trial and Research) европейской антиревматической лиги (EULAR) при использовании метода Delphy выделены предварительные критерии очень раннего диагноза ССД. К ним отнесены пять основных ранних признаков заболевания:

- 1 – синдром Рейно;
- 2 – отек пальцев рук, переходящий в склеродактилию;
- 3 – капилляроскопические признаки ССД;
- 4 – положительные антицентромерные антитела;
- 5 – положительные антитопоизомераза I антитела.

Критерии подлежат дальнейшей валидации, но уже сейчас, как и предлагаемый авторами алгоритм очень ранней диагностики ССД, могут применяться в клинической практике.

К первой линии алгоритма, позволяющего предположить диагноз ССД, отнесены три признака («красные флажки», согласно методу Delphy): 1) синдром Рейно; 2) дигитальный отек и 3) антинуклеарные антитела.

Вторая линия алгоритма предполагает уточнение диагноза ССД при направлении больного к ревматологу и дообследование: капилляроскопия, иммунологическое исследование с выявлением ССД-специфических антител (антицентромерные и антитопоизомераза I), последующее уточнение состояния внутренних органов (сердце, легкие, пищевод).

Поддерживая, согласно нашим наблюдениям, как предлагаемые критерии, так и алгоритм ранней диагностики ССД, считаем возможным добавить два положения:

1) уже в дебюте заболевания (первые 6–12 мес) выявляются различия в эволюции (естественное течение) патологического процесса, коррелирующие с начальной симптоматикой и последующим формированием различной клинической картины ССД, что принципиально важно, так как определяет дифференцированный подход к лечению больных;

2) характер начала и эволюции ССД имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение.

Как указывалось ранее, наши первые наблюдения 200 больных ССД [3] позволили выявить три варианта эволюции (течения) заболевания, что подтверждено в дальнейшем. При *остром, быстро прогрессирующем течении* с генерализованным фиброзом уже в начале заболевания преобладает поражение кожи (плотный отек пальцев, кисти, лица) диффузного характера, нередко в сочетании с маломанифестным синдромом Рейно, общей симптоматикой и развитием уже в первые 1–2 года заболевания висцеральной патологии, что определяет неблагоприятный прогноз и обуславливает необходимость ранней активной терапии, включая генно-инженерные биологические препараты и др.

При альтернативном *медленно прогрессирующем хроническом течении* (наблюдается у 60–70% больных), когда преобладает сосудистая патология, заболевание, как правило, начинается с *синдрома Рейно*, чаще в виде моносимптома в течение месяцев и даже лет, с развитием ишемических нарушений, присоединением кожной (лимитированной) и относительно поздней висцеральной (поражение пищевода, легких, сердца и др.) симптоматики. Прогноз при хронической ССД более благоприятен, но осложняется развитием легочной гипертензии, дигитальных язв и некроза конечностей. Несмотря на относительную доброкачественность течения ССД в первые годы, важны ранняя диагностика и своевременное лечение (сосудистая, базисная терапия и др.) с целью предотвращения прогрессирования заболевания и осложнений, улучшения качества жизни больных и прогноза. Для постановки раннего диагноза ССД хронического течения особую важность приобретает дифференциальная диагностика с первичным синдромом Рейно (болезнь Рейно) – капилляроскопические и иммунологические исследования. Острое (быстро прогрессирующее) течение обычно коррелирует с диффузной клинической формой ССД, а хроническое (медленно прогрессирующее) – с кожной (лимитированной). *Подострое течение* наблюдается реже, характеризуется преобладанием воспалительного компонента и началом заболевания с суставного или суставно-мышечного синдрома (артралгии, миалгии, повышение СОЭ и др.). В последующем именно у этой группы больных нередко диагностируется так называемый оверлап-синдром, или перекрестная форма ССД (ССД – ревматоидный артрит, ССД – дерматомиозит/полимиозит и др.).

Проведенные в нашем институте исследования показали, что активность в значительной степени коррелирует с характером течения ССД, включая ее определение по индексам EScSG. Подтверждена возможность использования индексов EScSG для мониторинга активности болезни в течение 1 года и более, что важно для оценки динамики состояния больного и контроля эффективности терапии.

Индекс EScSG был разработан для больных, удовлетворяющих критериям ACR (1980), т. е. с классической уже развившейся ССД. При использовании индекса у 40 больных ранней ССД, половина из которых не удовлетворяла этим критериям, получены некоторые различия и предложена более простая и предварительная модель определения активности ССД, содержащая комбинацию 8 параметров за-

## Л Е К Ц И Я

болевание: склеродерма, модифицированная кожная шкала Rodnan, слабость, одышка при нагрузке, DLCO, костно-мышечные симптомы, СОЭ и дигитальные язвы, что требует дальнейшего исследования и верификации при ранней и поздней ССД [19].

Другая модель модификация индекса EScSG [20] включает 12 параметров, при этом к основным 10 параметрам добавлены более расширенные показатели динамики функционального состояния легких. Предлагается рассмотреть в будущем в качестве потенциальных кандидатов для определения активности ССД ряд клинических (дигитальные язвы, контрактуры) и лабораторных (CRP, VEGF, vWF, sPSGL1 и др.) показателей.

Определение активности имеет и прогностическое значение. В частности, высокая активность в ранний период заболевания является прогностически неблагоприятным фактором. По данным S. Vettori и соавт. [21], 5-летняя выживаемость больных ССД при индексе активности EScSG < 3 составляла 96,6%, от 3 до 5 – 92%, а > 5 (высокая активность) – 83,1%. Обсуждается возможность использования индексов активности EScSG в качестве предикторов летальности при ССД. Согласно нашим наблюдениям, прогностически неблагоприятными признаками ранней ССД являются дебют заболевания с поражения кожи (диффузный характер), маломанифестный поначалу синдром Рейно с развитием ишемических дигитальных нарушений, полисимптомность клинической картины в 1-й год заболевания, повышение СОЭ, уровня СРБ и наличие антитопозимерных (Scl-70) антител [14, 17].

Современные аспекты изучения активности включают дальнейшую верификацию, валидацию и модификацию предложенных критериев, как и возможности использования новых информативных биомаркеров.

Наблюдается тенденция к изучению активности отдельных наиболее важных проявлений (локализаций) ССД: сосудистой патологии (синдром Рейно, дигиталь-

ные язвы), поражения кожи, легких (фиброз, легочная гипертензия) и др.

Исследования отдельных патогенетических механизмов и возможностей терапевтической коррекции ССД расширяют круг потенциальных клинико-патогенетических маркеров. Так, в одной из последних работ J. Avouac и соавт. [22], посвященной идентификации ангиогенных биомаркеров при ССД, показано, что повышение уровня сывороточного плазмочитарного фактора роста (PJGF) и снижение количества циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЕРС) являются предикторами развития новых дигитальных язв. Это важно для выбора терапевтической стратегии, но может быть рассмотрено и с позиции общей и локальной (сосудистой) активности при ССД.

Таким образом, предложенные EUSTAR индексы активности следует признать удовлетворительными и реальными для использования в клинической практике. Согласно нашим исследованиям, выявлена также положительная корреляция активности ССД с характером ее течения, в связи с чем этот клинический параметр может быть добавлен к рекомендуемым показателем активности. Лабораторные параметры активности могут быть дополнены рИЛ2Р и ИЛ4 (серологические маркеры Th2-клеточного иммунитета) и вчСРБ.

Определение активности целесообразно в любой период заболевания (для характеристики состояния больного и его динамики, выбора и контроля терапии), но особенно важно на ранней стадии (в период так называемого терапевтического окна), когда адекватная терапевтическая стратегия имеет прогностическое значение.

Сложная проблема активности ССД подлежит дальнейшему изучению. Это касается как совершенствования и модификации индексов EUSTAR, так и поиска единого специфического и/или ключевых патогенетических и клинических маркеров активности заболевания.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Jacobsen S., Halberg P., Ullman S. et al. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheum* 1998; 37:750–5.
- 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.
- Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1975; 271 с.
- Гусева Н.Г. Системная склеродермия. Ревматические болезни. М.: 1997; 172–82.
- Matucci-Cerenic M, Pignone A., Biagini M., Lotti T. Markers of disease activity in systemic sclerosis. *Clin Dermat* 1994; 12:291–7.
- Гусева Н.Г., Аникина Н.В., Риотелли Л. и др. Новые маркеры метаболизма коллагена и базальных мембран при системной склеродермии. *Тер арх* 1990; 5:117–20.
- Medsgar T. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum* 2000; 12:545–8.
- Kucharz E., Crucka-Mamczar E., Mamczar A. et al. Acute-phase proteins in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheum* 2000; 19:165–6.
- Andersen G., Caidahi K., Kazzam E. et al. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules E-selection, intercellular adhesion molecule I and vascular cell adhesion molecule I. *Arth Rheum* 2000; 43: 1085–93.
- Hebbar M., Peyrat J., Hornez L. et al. Increased concentration of circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis. *Arth Rheum* 2000; 43:889–93.
- Sato S., Nagaoka T., Hasegawa M. et al. Serum level of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheum* 2000; 27:149–54.
- Valentini G., Della Rossa A., Bombardieri S. et al. European multicentre study to define criteria for systemic sclerosis. II. Indification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:592–8.
- 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.
- Невская Т.А. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты ранней системной склеродермии. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
- Невская Т.А., Гусева Н.Г., Раденска-Лоповок С.Г., Сперанский А.И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии. *Науч-практич ревматол* 2006; 4:35–43.
- Невская Т.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н. и др. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии. На-

## Л Е К Ц И Я

уч-практич ревматол 2007;4:10–7.

17. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. Науч-практ ревматол 2007;1:39–45.

18. Avouac J., Fransen J., Walker U. et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011;70:476–81.

19. Diaconu D., Fransen J., Vonk M.C. et al. Disease activity criteria for patients with early systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2009; 68:275.

20. Minier T., Nagy Z., Z.Balint et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity Index and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. Rheumatology 2010;49:1133–1

21. 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., p. 10.

22. Avouac J., Meune Ch., Ruiz B. et al. Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2012;71:394–9.

## Лечение невоспалительной боли в практике ревматолога

**Н.В. Чичасова**

*ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва*

*В статье приводятся данные о различных подходах к анальгезии в зависимости от механизма формирования боли. Препарат прегабалин (лирика) продемонстрировал быстрое развитие анальгетического эффекта при различных видах невоспалительной боли — нейропатической боли, боли при синдроме фибромиалгии. Отмечены дозозависимость эффекта прегабалина, его удовлетворительная переносимость.*

**Ключевые слова:** синдром нейропатической боли, полинейропатия, в том числе диабетическая и постгерпетическая, гипералгезия, комплексный региональный болевой синдром, фибромиалгия, прегабалин.

**Контакты:** Наталия Владимировна Чичасова [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

### *Treatment for non-inflammatory pain in a rheumatologist's practice*

*N.V. Chichasova*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*The paper presents data on different approaches to analgesia in relation to the mechanism of pain. Pregabalin (lyrica) has demonstrated a rapid development of an analgesic effect in different types of non-inflammatory pain: neuropathic pain, pain in fibromyalgia syndrome. The dose-dependent effect of pregabalin and its satisfactory tolerance are noted.*

**Key words:** neuropathic pain syndrome, polyneuropathy, including diabetic and postherpetic one, hyperalgesia, complex regional pain syndrome, fibromyalgia, pregabalin.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

Частота боли в области опорно-двигательного аппарата чрезвычайно велика. Примерно 20–45% населения в различные периоды жизни страдают болезнями, связанными с воспалительными или невоспалительными процессами в позвоночнике, суставах или периартикулярных тканях [1]. Чаще всего боль в периферических суставах обусловлена воспалением в синовиальной оболочке суставов вследствие гиперпродукции большого количества провоспалительных агентов, модуляции функции иммункомпетентных клеток и их пролиферации, деструктивного действия протеаз. Поэтому наиболее часто для купирования боли в опорно-двигательном аппарате используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако боль при ревматических заболеваниях может иметь различный генез, что требует дифференциального подхода к ее диагностике и соответственно к выбору фармакологического средства. Кроме того, существуют синдромы, симулирующие ревматические заболевания.

По механизму развития боль можно разделить на ноцицептивную, нейропатическую, центральную (альгодисфункция).

Известно, что при развитии воспаления появляется боль, обусловленная ноцицептивным механизмом (рис. 1). Ноцицептивной называют боль, возникающую в результате действия какого-либо фактора (механическая травма, ожог, воспаление и т. д.) на периферические болевые рецепторы при интактности всех отделов нервной системы. Однако у больных остеоартрозом, артритами боль может быть связана не с воспалением, а с повреждением нервов. В таких случаях развивается нейропатическая боль (НБ) как следствие органического поражения различных отделов нервной системы, участвующих в контроле боли [2]. Дифференцировать эти два типа боли важно прежде всего с практической точки зрения. Если в лечении ноцицептивной боли эффективны простые, комбинированные анальгетики, НПВП, то при НБ указанные средства малоэффективны или неэффективны.