

# Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии

М.Н. Старовойтова, Л.П.Ананьева, О.А. Конева, О.В. Десинова, Н.Г. Гусева

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*Определение активности системной склеродермии (ССД) до настоящего времени затруднено из-за отсутствия валидированных инструментов для оценки изменений патологического процесса. В течение многих лет предпринимаются попытки создания унифицированных методов оценки активности заболевания. Наиболее популярными на сегодняшний день являются индексы, предложенные европейской группой по изучению ССД. В статье представлены результаты использования этого индекса у когорты российских пациентов.*

**Ключевые слова:** системная склеродермия, индексы активности, активность, повреждение, тяжесть болезни.

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

## *Use of the international systemic scleroderma activity index*

*M.N. Starovoitova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, O.V. Desinova, N.G. Guseva*

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

*Up to now, it is difficult to determine systemic scleroderma (SSD) activity because of the lack of validated tools to estimate changes in the pathological process. Attempts have been made to develop unified activity assessing methods for many years. The indices proposed by the European SSD Group are most popular today. This paper gives the results of using this index in a cohort of Russian patients.*

**Key words:** systemic scleroderma, activity indices, activity, damage, disease severity.

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

Системная склеродермия (ССД) – хроническое генерализованное заболевание соединительной ткани, в основе патогенеза которого лежат системные сосудистые нарушения, иммуновоспалительные процессы и избыточное отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса активированными фибробластами в строме внутренних органов. ССД проявляется характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными васопластическими нарушениями по типу синдрома Рейно. Заболевание поражает главным образом женщин зрелого возраста и ассоциируется с существенным нарушением здоровья, включая боль, изменение внешности в худшую сторону, снижение функций опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Болезнь часто приводит к нетрудоспособности и депрессии и отличается снижением качества жизни, увеличением смертности (сравнительная выживаемость через 20 лет на 35% меньше, чем в популяции) и высокими экономическими затратами [1, 2].

ССД распространена по всему земному шару. Первичная заболеваемость составляет 2,7 – 12 случаев на 1 млн населения в год. Полагают, что ССД страдают свыше 16 тыс. канадцев и 100 тыс. американцев. Так как этиология заболевания неизвестна, а патогенез изучен недостаточно, лечение плохо разработано. Случаи выздоровления неизвестны [3].

Заболевание отличается клинической гетерогенностью. Чаще других встречаются две формы, различающиеся по остроте, темпам прогрессирования, прогнозу и в зависимости от степени распространенности изменений кожи получившие название *лимитированной склеродермии*, когда по-

ражаются кисти и лицо, и *диффузной*, если процесс затрагивает кожу конечностей (выше локтевых и коленных суставов) и туловище. Разная степень выраженности основных симптомов обусловлена сложными патогенетическими закономерностями развития болезни, включающими аутоиммунные, воспалительные и фибропластические реакции. Воспалительный и фиброзирующий процессы сочетаются в разных соотношениях, чаще преобладает фиброзирование [4].

Важным барьером в изучении ССД до настоящего времени остается трудность определения активности заболевания. Под активностью обычно подразумевают такие аспекты болезни, которые варьируют во времени и потенциально, спонтанно или под действием терапии могут быть обратимыми в отличие от повреждения и тяжести заболевания [5–7]. *Повреждением* считают необратимую недостаточность органов и тканей, возникшую в результате патологического процесса. Общепринятой дефиниции *тяжести болезни* в настоящее время нет. Одни исследователи рассматривают ее как модификатор активности и включают в оценку активности (при наличии признаков болезни, требующих терапии, фиксированных функциональных ограничений). Другие приравнивают тяжесть к оценке прогноза. Наконец понятие тяжести заболевания применяют для обозначения общего воздействия болезни на функцию органов и систем в данный период времени, включая обратимые (активность) и необратимые (повреждение) параметры заболевания [8, 9].

Определение активности ССД чрезвычайно трудно, особенно при сравнении с системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом (РА), характеризующимися эпизодами отчетливого обострения в виде усиления

воспалительных процессов в синовии, серозных обочках, коже, почках и др. Эти обострения легко дифференцируются от фазы относительного покоя — ремиссии заболевания. При склеродермии спонтанная ремиссия не наблюдается. При длительной адекватной терапии возможны изменение характера течения, замедление прогрессирования, в отдельных случаях даже регресс симптоматики.

Трудности определения активности при ССД возникают из-за целого ряда факторов. Во-первых, у многих пациентов, особенно с лимитированной формой, наблюдается медленно прогрессирующее течение, в клинике преобладают сосудистые расстройства без четких признаков воспаления. Во-вторых, отсутствует конкретная лабораторная точка наблюдения. В литературе встречаются дискуссионные исследования, основным положением которых является то, что пациенты с ССД могут иметь ослабленный острофазовый ответ. Только небольшое количество острофазовых белков повышается у пациентов преимущественно с ранней ССД. В-третьих, клинические признаки ССД, связанные с сосудистыми проявлениями и соединительнотканым фиброзом, наиболее трудны для понимания и количественной оценки. Когда эти изменения становятся измеримыми, болезнь уже зачастую приводит к постоянному повреждению органов и тканей [6–8].

В нашей стране градация ССД по степеням активности впервые была предложена Н.Г. Гусевой. В ее основу были положены характер течения заболевания, быстрота прогрессирования и особенности клинической симптоматики и лабораторных тестов [10]. Выделены 3 степени активности: I — минимальная, II — умеренная и III — высокая (максимальная). III степень активности заболевания свойственна острому и подострому течению процесса, а I — хроническому; последняя может быть также результатом адекватного и эффективного лечения больных с подострым течением ССД. II степень активности наблюдается как при подостром течении заболевания, так и при обострении хронического. Фиброзно-склеротические изменения встречаются при любой степени активности и при любом течении, а эксудативные реакции свойственны лишь максимальной и в меньшей степени — умеренной активности процесса.

Для III степени активности характерно наличие лихорадки (обычно несвойственной склеродермии) и других общих признаков болезни, преобладание эксудативных, острых и подострых, интерстициальных и сосудистых проявлений в виде плотного отека кожи, иногда эритемы и капилляритов, эксудативного полиартрита, плеврита, интерстициальной пневмонии, миокардоза, дуоденита, почечной патологии (острая склеродермическая нефропатия) и др. В лабораторных исследованиях определяются повышение СОЭ, уровня СРБ, гипергамма-глобулинемия, антинуклеарный фактор (АНФ).

При II степени активности выявляется тенденция к фиброзным изменениям различной локализации с преобладанием пролиферативной патологии (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, миокардоз и кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит и др.) на фоне менее выраженных лабораторных тестов.

I степень активности характеризуется преобладанием в клинической картине болезни функциональных, дистрофических и склеротических изменений различной локализации при отсутствии сколько-либо значительных изменений в лабораторных тестах.

Такое деление ССД по степеням активности представляется в определенной степени условным и во многом зависит не только от клинико-лабораторных параметров болезни, но и от опыта врача. Так, P. Clements [11] более 10 лет назад указывал на то, что сложность определения активности ССД обусловлена по большей части тем, что исследователи полагаются на обнаружение органной дисфункции, выявляемой, например, определением уровня креатинина сыворотки крови, форсированной жизненной емкости легких, фракции выброса левого желудочка, снижения давления пищеводного сфинктера и др., что скорее отражает повреждение и тяжесть ССД, а не ее активность. Он также считал, что истинную активность при склеродермии должны отражать такие параметры, которые при обострении болезни отличаются от нормы, а при стихании обострения — нормализуются. В качестве признаков, соответствующих этому паттерну, он предложил отдельные клинические и лабораторные параметры: изменение кожного счета, наличие воспалительных фокусов в коже, число тугоподвижных суставов (контрактур), наличие «матового стекла» при компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения, фактор Виллебранда VIII, различные цитокины и другие растворимые маркеры протеинов [11].

До настоящего времени нет общепринятого подхода к определению активности ССД. В 2001 г. Европейской группой по изучению системного склероза (European Scleroderma Study Group — EScSG) были предприняты попытки создать индекс активности [12]. Исследователями из 19 европейских центров 11 стран был проанализирован набор из 88 клинических и лабораторных показателей у 290 последовательно поступавших в клиники пациентов с диффузной или лимитированной формой ССД. В качестве «золотого стандарта» прибегали к экспертной оценке активности по 10-балльной шкале, для чего экспертами независимо друг от друга были оценены все параметры болезни у каждого больного. С целью выявления клинических параметров, коррелирующих с активностью (оцененной экспертами), был проведен унивариантный анализ. Для определения различных комбинаций признаков как предикторов «золотого стандарта» активности и оценки относительного удельного веса (значимости) каждого параметра применяли метод мультивариантной линейной регрессии. В табл. 1 приведены основные проявления ССД, характеризующие изученную когорту. Эта таблица также четко указывает на то, что многие данные, отражающие серьезные проявления ССД, отсутствовали.

При помощи статистического анализа в зависимости от частоты выявляемости и веса каждого признака были отобраны основные параметры, которые включили в общий индекс активности. Наряду с общим индексом были разработаны также индексы активности для диффузной и лимитированной форм ССД.

Общий индекс активности включает 10 признаков с весом каждого от 0,5 до 2 баллов. При определении общей активности баллы суммируют, максимально возможный балл — 10. При показателе активности  $\geq 3$  балла заболевание расценивают как активное,  $< 3$  — как неактивное (табл. 2).

Общий индекс G. Vallentini для пациентов с ССД был адаптирован группой EScSG и консорциумом клинических испытаний при ССД на симпозиуме, проводившемся в 2002 г.

Относительно разработанного индекса активности, предложенного EScSG, сразу возник ряд замечаний. Так, у

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

пациентов используемой для создания индекса когорты наблюдалось длительное течение болезни. Однако острые диффузные формы ССД во многих случаях быстро прогрессируют в течение первых 2–4 лет с развитием необратимых повреждений, но в дальнейшем, особенно при активной терапии, темп прогрессирования существенно замедляется. Иными словами, на разных этапах болезни существует разное соотношение текущих, «активных» процессов с признаками повреждения (стабильных или «неактивных» изменений). Таким образом, индекс активности будет наиболее информативным у пациентов с ранней склеродермией до развития различного рода повреждений.

Разработка индекса была также затруднена из-за большого количества отсутствующих показателей и высокой степени различий в частоте проявлений болезни среди центров. Это могло быть связано как с географическими особенностями, определяющими клиническую картину болезни в целом, так и с недостатком достоверности клинической оценки пациентов с ССД. В итоге исследователи, разрабатывающие индекс активности, исключали из анамнеза те показатели, которые отсутствовали или по-разному трактовались в различных центрах.

Все исследованные лабораторные параметры (кроме СОЭ), с одной стороны, в повышенных значениях встречались редко (8–14%), с другой – имели примерно одинаковый вес, и ни один не имел преимуществ при включении в индекс активности. В итоге для оценки общего индекса активности авторы остановились на таком лабораторном параметре, как гипокомплементемия. Следует отметить, что комплемент хорошо коррелировал с активностью (по оценке экспертов), однако какие-либо корреляции между уровнем комплемента и определенными клиническими проявлениями ССД не были выявлены. Для определения активности при лимитированной форме ССД авторы предложили более гибкий вариант, включающий наряду с обязательными параметрами и другие равнозначные параметры (табл. 3).

Несмотря на определенные недостатки, предложенные индексы активности (в основном общий индекс) стали использоваться в научных исследованиях и оказались достаточно гибкими при оценке эффективности некоторых видов терапии.

В связи с расширением на меж-

дународном уровне усилий в области изучения ССД и для того, чтобы иметь возможность сравнивать результаты собственных и зарубежных исследований, нами было проведено испытание общего индекса активности, предложенного EScSG, у больных ССД, наблюдавшихся в

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные признаки ССД [12]

Признаки	Число пациентов, %	Нет данных
<b>Общие проявления</b>	<b>163/290 (56)</b>	<b>0</b>
<b>В суставах/сухожилиях:</b>		
крепитация	39/290 (13)	0
миозит	17/290 (6)	0
миалгии	62/290 (21)	0
мышечная слабость	69/290 (24)	0
артралгии	151/290 (52)	0
артрит	51/290 (18)	0
сгибательные контрактуры	79/290 (27)	0
acroosteoliz	61/290 (21)	0
<b>В коже:</b>		
склередема	157/290 (54)	0
индурация	274/290 (94)	0
гиперпигментация	100/290 (34)	0
телеангиэктазии	193/290 (67)	0
кальциноз	76/290 (26)	0
дигитальные язвы	117/290 (40)	0
васкулит	19/290 (7)	0
сухой синдром*	77/290 (27)	0
сухой синдром**	165/290 (57)	0
<b>В легких:</b>		
одышка	179/290 (62)	0
интерстициальное поражение	127/171 (74)	119
<b>Рентгенография</b>	84/132 (64)	158
<b>Компьютерная томография</b>	89/105 (85)	185
↓ TLC <sub>о</sub>	144/285 (51)	5
↓ FVC	69/252 (27)	38
<b>В сердце:</b>		
поражение сердца***	61/290 (21)	0
сердечная недостаточность	9/290 (3)	0
<b>Сосудистые нарушения:</b>		
артериальная гипертензия	53/290 (18)	0
синдром Рейно	266/290 (92)	0
дигитальные рубчики	181/290 (62)	0
дигитальные некрозы	50/290 (17)	0
<b>В ЖКТ:</b>		
поражение пищевода	229/290 (79)	0
диарея	31/290 (11)	0
поражение почек#	52/290 (18)	0
<b>В нервной системе:</b>		
головная боль/тригеминит	25/290 (9)	0
депрессия	44/290 (15)	0
<b>Лабораторные параметры</b>		
<b>Иммунологические тесты:</b>		
ANA	233/249 (94)	41
ACA	57/253 (23)	37
Scl-70	116/269 (43)	21
aCL	22/215 (10)	75
RF	53/231 (23)	59

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Признаки	Число пациентов, %	Нет данных
Лабораторные тесты:		
СОЭ > 30 мм/ч	71/273 (26)	17
СРБ ↑	34/239 (14)	51
ЛДГ ↑	23/210 (11)	80
КФК ↑	18/234 (8)	56
гипокомплементемия (↓С3/С4)	33/233 (14)	57

**Примечание.** Указано число пациентов с данным признаком от числа обследованных; \* – ксеростомия и ксерофтальмия; \*\* – ксеростомия или ксерофтальмия; \*\*\* – перикардит, нарушение ритма, нарушение проводимости, # – протеинурия или гематурия или креатинемия.

ФГБУ «НИИР» РАМН. Больные не подвергались специальному отбору.

**Целью** исследования было изучение динамических изменений индекса у больных с разными клиническими формами ССД, наблюдающихся в условиях, приближенных к реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В проспективное исследование было включено 90 пациентов (8 мужчин и 82 женщины), последовательно поступавших в клинику НИИР РАМН в 2008 и 2009 гг. Диагноз ССД соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Средний возраст составил  $45,96 \pm 13,4$  года. Лимитированную форму ССД имели 57 (63,3%) пациентов, диффузную – 23 (25,6%) и перекрестную (overlap-синдром) – 10 (11,1%), т. е. в обследованной группе были представлены все основные формы болезни. Длительность болезни от появления первого не-Рейно симптома составила  $8,1 \pm 7,6$  года. Все пациенты получали соответствующее лечение сосудистыми, противовоспалительными, антифибротическими и/или иммуносупрессивными препаратами. Для оценки изменений в процессе динамического наблюдения индекс оценивался дважды – при включении в исследование и через 1 год. Составляющие индекс клинические и лабораторные параметры фиксировали и оценивали в баллах, после чего вычисляли общий индекс активности ССД.

Для оценки выраженности кожных изменений (индурации) использовали модифицированный счет G. Rodnan

Таблица 2. *Общий индекс активности ССД [7, 12]*

Параметр	Балл	Характеристика
Кожный счет > 14	1	Используется модифицированный кожный счет (по G. Rodnan), оцениваемый в баллах от 0 до 3 в каждой из 17 областей тела. Максимальная сумма баллов – 51
Склередема	0,5	Утолщение мягких тканей на пальцах за счет индурации и/или плотного отека
Δ кожи	2	Ухудшение кожных проявлений за последний месяц со слов пациента
Дигитальные некрозы	0,5	Активные дигитальные язвы или некрозы
Δ сосудов	0,5	Ухудшение сосудистых проявлений за последний месяц со слов пациента
Артриты	0,5	Болезненная припухлость суставов
Снижение DLCO	0,5	DLCO < 80% от нормального уровня
Δ сердца/легких	2	Ухудшение сердечно-легочных проявлений за последний месяц со слов пациента
СОЭ > 30 мм/ч	1,5	По методу Вестергрена
Гипокомплементемия	1	Снижение уровня С3- и/или С4-компонента комплемента
Общий индекс активности, баллы		Максимально 10 баллов

**Примечание.** Δ – ухудшение симптоматики в течение последнего месяца, оцениваемое самим пациентом; DLCO – диффузионная способность легких для оксида углерода, % от должного уровня.

[13]. При пальпации определяли толщину кожной складки в 17 анатомических областях тела. Выявляемая степень индурации градуирована по 0–3-балльной шкале, где 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку), 2 – умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку), 3 – выраженное уплотнение кожи (доскообразная).

Сумма выявленных показателей составляет общий кожный счет. Диапазон счета может варьировать от 0 (когда нет уплотнения кожи) до 51 балла (максимальный балл во всех 17 областях).

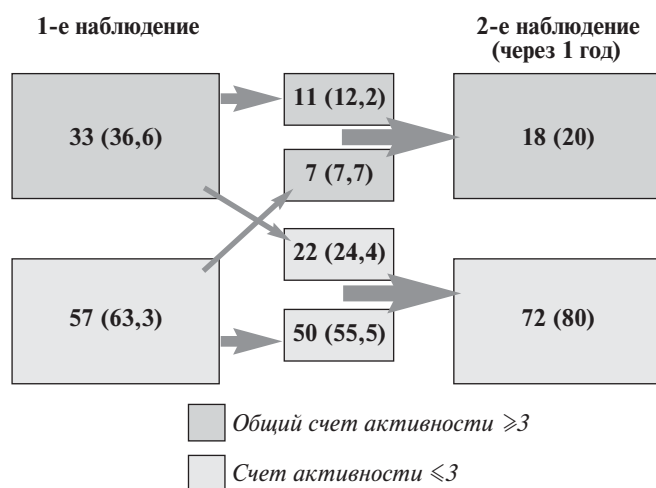
Ухудшения со стороны кожных покровов (Δ кожи), синдрома Рейно (Δ сосудов) и сердечно-сосудистых проявлений (Δ сердца/легких) за месяц, предшествующий госпитализации, выявлялись при опросе больного. Наличие склередемы, т. е. отека кожи кистей, дигитальных некрозов и артритов определяли при осмотре. Исследования функции внешнего дыхания осуществляли с помощью аппарата Master Screen PFT фирмы Viasys. Спирометрия и бодиплетизмография были выполнены с определением стандартных статических и динамических показателей вентилизации. Диффузионная способность легких оценивалась методом одиночного вдоха и выражалась в процентах от должной, нормальными значениями считали 80–120%. Уровень компонентов комплемента (С3 и/или С4) определяли в сыворотке крови пациента методом иммунонефелометрии на приборе Simens; за гипокомплементемию принимали снижение уровня ниже нормы для каждого показателя, нормальными значениями считали для С3 0,9–1,8 г/л, для С4 0,1–0,4 г/л.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0, применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Взаимосвязь

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Составляющие индекса активности лимитированной формы ССД [7, 12]

Клинические и лабораторные показатели	Балл
Δ кожи	2,5
Δ сердечно-легочной системы	1,5
Δ сосудов	1
Отек кожи пальцев кистей	0,5
Артрит	1
СОЭ >30 мм/ч	2,5
Гипокомплементемия, или увеличение ЛДГ, или гиперпигментация, или дигитальные некрозы	1
Активность, общий балл	Максимально 10



Динамика индекса активности  
Цифрами обозначено число (%) пациентов

между признаками оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Различия и связь признаков считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Активность по методу G. Valentini выявлялась у всех пациентов при включении в исследование и в динамике через 1 год. В целом в наблюдаемой когорте отмечалась умеренная или низкая активность патологического процесса. Так, при включении в исследование низкая активность заболевания зарегистрирована более чем у половины пациентов — у 63,3%. Высокая активность ( $\geq 3$  баллов) выявлена приблизительно у 1/3 больных (36,6%). Средний индекс активности в группе составил  $2,3 \pm 1,7$  балла. Через 1 год количество больных с низкими значениями индекса увеличилось на 22 человека и составило 80%, и индекс активности ССД в целом по группе снизился до  $1,8 \pm 1,4$  ( $p = 0,01$ ). Изменения активности в течение года показаны на рисунке.

Как видно из рисунка, через 1 год большинство пациентов (80%) имели низкую активность. У 1/3 больных высокая

активность заболевания через 1 год сохранилась. У части пациентов (7,7%) выявлено увеличение активности. В целом высокий уровень активности через 1 год имели 20%. Стабильно низкие показатели активности сохранялись у 50 (55,5%) пациентов на протяжении всего периода наблюдения.

При анализе значений индексов в динамике было установлено, что изменение индекса через 1 год наблюдения достоверно отражало клинический статус пациента как по оценке врача, так и по объективным данным, в частности по динамике кожных проявлений, оцениваемых на основании модифицированного кожного счета G. Rodnan и наличия склереды. Так, у пациентов со сниженным индексом активности достоверно чаще наблюдалось уменьшение кожного счета ( $p < 0,05$ ), склереды ( $p < 0,05$ ), улучшалось состояние кожи ( $\Delta$  кожи),  $p = 0,004$ . У большинства больных со стабильно низкой активностью плотность кожи не изменялась, в то время как в группе больных с нарастанием активности кожные изменения по выраженности и распространенности прогрессировали. Изменения значений отдельных параметров индекса активности приведены в табл. 4.

Таким образом, индекс оказался чувствительным в отражении клинической характеристики больных в динамике: сохранение высоких значений индекса активности во времени сопровождалось прогрессированием патологического процесса, нарастанием клинической симптоматики, в частности кожной патологии при ССД.

Клинические сопоставления подтверждались корреляционными связями индекса активности с отдельно взятыми его параметрами. Так, выявлена прямая корреляция с дигитальными некрозами ( $R = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ) и  $\Delta$  кожи ( $R = 0,36$ ,  $p < 0,0004$ ) в начале исследования и в динамике через 1 год.

Как отмечено выше, при выборе лабораторного маркера активности создатели индекса обнаружили, что частота изучаемых лабораторных отклонений в целом по группе была низкой. На нашей когорте это означало, что такой лабораторный показатель активности, как комплемент, вносил вклад в суммарный индекс только у 1 из 10 больных, так как частота гипокомплементемии составляла всего 10% (см. табл. 4). Если учесть, что определение компонентов комплемента не является рутинной процедурой, требует строгой стандартизации и относится к достаточно дорогостоящим методам, целесообразность его использования вызывает сомнение. Поэтому мы сопоставили средние значения индекса активности, подсчитанного с учетом комплемента (т. е. из суммы 10 показателей) и без включения комплемента в итоговую сумму индекса (т. е. из суммы 9 показателей). Оказалось, что различия в индексах с учетом и без учета комплемента отсутствовали как при включении пациентов в исследование, так и в динамике через 1 год, при этом средний индекс активности без комплемента составил  $2,3 \pm 1,7$  балла, в динамике —  $1,7 \pm 1,3$  балла. Важно, что средний индекс активности у больных с нормальным уровнем комплемента. Таким образом, гипокомплементемия оказывается малозначимым параметром при вычислении среднего значения индекса активности в группе больных ССД. Этот факт дает основания считать, что определение комплемента как лабораторного параметра активности не имеет клинического смысла, например при сравнении эффективности лечения между группами. При этом нельзя отвергать значение гипокомплементемии при индивидуальной оценке активности, так как этот признак

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

вносит существенный вклад в суммарный индекс активности.

**Обсуждение.** Оценка активности ревматического заболевания чрезвычайно важна для определения стратегии и тактики ведения больного. От степени активности зависят выбор препарата и его дозы, продолжительность лечения, оценка эффективности терапии и т. д. Определение степени активности, которое в традиционном для ревматолога понимании отражает в первую очередь воспалительные реакции, представляет большие трудности при ССД. Клинические проявления в начальных стадиях не всегда очевидно связаны с патологическим процессом, нередко протекающим субклинически или скрыто. Прогрессирование у большинства больных происходит медленно, и проявления болезни оказываются заметными только в стадии выраженного фиброзирования. ССД – гетерогенное заболевание, поэтому использование стандартных или унифицированных наборов признаков активности в разных субпопуляциях больных затруднительно. Уже долгое время ведутся поиск и изучение таких параметров оценки активности ССД, которые бы отчетливо отражали изменения патологического процесса.

В литературе последнего десятилетия сообщается о попытках создания унифицированного инструмента для оценки активности ССД. Рассматриваемый в данной работе индекс EScSG до последнего времени не был в достаточной степени валидирован и применялся с этой целью лишь на небольшой группе, включившей 30 больных ССД [6]. Однако недавно он был опробован на большей группе больных ( $n=132$ ), наблюдавшихся в динамике в течение 1 года [14]. В результате его структурная валидность была убедительно подтверждена. В то же время авторы отмечают, что несмотря на относительную простоту вычисления и удобство применения, параметры индекса EScSG не отражают некоторые важные проявления активности. В этой работе была также показана корреляция счета язв и количества контрактур с индексом EScSG, в связи с чем рекомендуется обратить внимание на эти показатели при определении активности ССД.

При испытании индекса активности ССД на когорте из 90 наших пациентов было показано, что индекс достаточно динамичен, отчетливо меняется при улучшении на фоне лечения, хотя и не лишен ряда недостатков. Одна из слабых сторон индекса – отсутствие в его составе чувствительного и информативного лабораторного маркера.

Ключевые звенья патогенеза ССД – повреждение эндотелия сосудов, воспаление, иммунная активизация и активизация фибробластов. В идеале оценка активности должна включать все эти важные стороны патологического процесса. Поскольку клинические проявления активности ССД малоподвижны, предполагается, что биологические маркеры могут быть более информативными. Однако в клинической практике доступна оценка важных, но имеющих ограниченное значение при ССД маркеров воспаления – СОЭ и

Таблица 4. Динамика показателей индекса активности у больных ССД через год

Параметр	1-е наблюдение	Через год	p
Кожный счет, баллы	7,6±8	6,5 ± 6,4	0,019
Отек кистей*	24,4	13,3	
Δ кожи*	15,6	5,6	0,03
Дигитальные некрозы*	24	23	
Δ сосудов*	35,6	36	
Артрит*	10	11	
DLCO, %	59,6 ± 16,6	53,8 ± 14	0,00
Δ сердца, легких*	27	18	
СОЭ, мм/ч	17 ± 14	16±10	
Гипокомplementемия*	10	8	

*Примечание.* \* – количество больных (в %), имеющих баллы по данному признаку.

СРБ, которые, как было показано ранее, отражают не только активность, но и неблагоприятный прогноз болезни. В настоящее время активно изучаются многие маркеры активизации эндотелия, клеток иммунной системы и фибробластов [14, 15], но пока многочисленные кандидаты на роль лабораторных маркеров активности ССД находятся в процессе изучения и не внедрены в практику.

Вопрос о снижении уровня комплемента и его роли при ССД остается дискуссионным. До настоящего времени не продемонстрированы четкие корреляции между уровнем компонентов комплемента и клиническими проявлениями ССД. Кроме того, гипокомplementемия редко встречается при ССД. Так, снижение уровня комплемента было отмечено всего у 133 из 2540 больных с разными формами ССД (информация из Европейской базы данных EUSTAR), т. е. в 5,2% случаев [16]. При этом не было никаких клинических отличий между больными с нормальным и сниженным уровнем комплемента. Средний индекс активности EScSG у больных с гипокомplementемией не отличался от такового у больных с нормальным уровнем комплемента, как и не было различий в значении индекса, подсчитанного с учетом комплемента и без него. В нашем исследовании эти факты получили подтверждение.

Еще один вариант оценки активности был предложен для ранней стадии ССД в 2009 г. [17]. Авторы разработали простой индекс, включавший 8 параметров, часть из которых входит в индекс EScSG (кожный счет G. Rodnan, склередема, дигитальные язвы, DLCO и СОЭ) и часть представляет новые параметры – мышечно-скелетные симптомы, слабость, экспираторную одышку. При сравнении с индексом EScSG оказалось, что упрощенная модификация отражает активность и лимитированной, и диффузной формы болезни, как и исходный индекс EScSG.

Поскольку параметры, включенные в упомянутые выше индексы, не отражают в полной мере системность процесса, продолжаются исследования по их улучшению. Так, недавно был предложен 12-балльный индекс, с помощью которого, по мнению авторов, можно более точно оценивать активность ССД при наблюдении в динамике, так как он включа-

ет оценку изменений клинических проявлений. Предлагается дополнительно определять динамические изменения диффузионной способности легких, кожного счета и счета дигитальных язв и др. [14]. Кроме того, при первом визите авторы предлагают применять 8,5-балльный индекс, включающий 10 клинических параметров, а также СОЭ и гипокомплементемия. В настоящее время проводится валидация этих индексов. Во все варианты предложенных индексов активности включено измерение кожного счета, что довольно затруднительно, если нет специальной подготовки. К тому же в клинической практике преобладают больные ССД без выраженного кожного синдрома (с низким кожным счетом), особенно при длительном хроническом течении, но с выраженными изменениями во внутренних органах. Поэтому необходимы новые параметры, отражающие течение облитерирующей васкулопатии или текущие процессы во внутренних органах (сердце, легких и др.).

Учитывая важность определения активности ССД и ограничение доступных для этого инструментов, исследования в этом направлении продолжаются. Так, канадской группой по изучению ССД, имеющей регистр большого числа больных, предложено включить в индекс активности психометрические свойства используемой когорты пациентов (надежность, комплаентность и реактивность) [6].

Консорциумом по клиническим испытаниям при ССД также проведено предварительное исследование для определения активности болезни. При использовании метода Делфи и данных о 96 пациентах из 10 мировых центров был идентифицирован ряд клинических и лабораторных показателей, связанных с активностью болезни. Однако опубликованные данные этого исследования весьма скудны.

Большое внимание эксперты уделяют самоуправляемым методам определения активности (таким, как оценка болезни и изменений в состоянии здоровья по мнению врача и/или пациента), что поможет приблизить оценку активности к клинической практике и улучшит мониторинг заболевания. Такие самоуправляемые инструменты по происхождению связаны с другими ревматическими заболеваниями

ми, а именно с ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилоартритом (АС), и используются в дополнение к традиционным биомедицинским оценкам активности болезни, основанным на клинических и лабораторных исследованиях. Более того, при отсутствии «золотого стандарта» определения активности можно прибегнуть одновременно к обеим оценкам активности заболевания (и врачом, и пациентом).

Подобная практика широко распространена, в частности, при изучении синдрома Рейно у больных ССД. Оценка синдрома Рейно врачом и оценка пациентом оказались достоверными и были рекомендованы для использования в клинических испытаниях. Однако хотя больные ССД в состоянии самостоятельно определять симптомы и функциональные изменения достаточно точно, остается неясным, могут ли они проводить различия между активностью, тяжестью и повреждением при ССД.

Определение активности необходимо не только для мониторинга лечения и оценки его эффективности. В наблюдательных исследованиях оценка активности болезни может быть использована для описания и сравнения популяций и определения потенциального влияния разных аспектов болезни. В связи с развитием новой, в том числе биологической, зачастую дорогостоящей терапии ССД активность может иметь значение для оценки не только исходов в предстоящих клинических испытаниях, но и целесообразности и эффективности фармакоэкономических затрат. Наконец оценка активности может занять достойное место в клинической практике при различных состояниях.

В заключение нужно отметить, что создание индекса активности ССД затруднено по объективным причинам, связанным с отсутствием валидированных инструментов для оценки изменений патологического процесса. Продолжаются дальнейшее развитие и поиск новых параметров. Индекс активности ССД, предложенный EScSG, может быть использован для научных исследований, в том числе без учета комплемента.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Siebold J. Scleroderma. In: E. Harris, R.C. Budd, G.S. Firestein et al. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
- Wilson L. Cost-of-illness of scleroderma: the case for rare disease. *Semin Arthr Rheum* 1997;27(2):73–84.
- Scleroderma Foundation. What is Scleroderma? Accessed October 5, 2006, at <http://www.scleroderma.org/medical/overview.shtml>.
- LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheum* 1988;15(2):9202–5.
- Medsger T.A. Jr. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum* 2000;12(6):545–8.
- Medsger T.A. Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychological well-being. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):255–73.
- Valentini G., Silman A.J., Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheum* 2003;21(3 Suppl 29):39–41.
- Medsger T.A. Jr, Silman A.J., Steen V.D. et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheum* 1999;26(10):2159–67.
- Medsger T.A. Jr, Bombardieri S., Czirjak L. et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheum* 2003;21(3 Suppl 29):42–6.
- Н.Г. Гусева. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1993;269 с.
- Clements P.J. Measuring disease activity and severity in scleroderma. *Curr Opin Rheum* 1995;7(6):517–8.
- Della Rossa A., Valentini G., Bombardieri S. et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients of 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001;60:585–91.
- Akesson A., Fiori G., Krieg T. et al. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheum* 2003;21:5–8.
- Minier T., Nagy Z., Balint Z. 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.
- Doran J.P., Veale D.J. Biomarkers in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008;47 (Suppl 5): 36–8.
- 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.
- Diaconu D., Fransen J., Vonk M.C. et al. Disease activity criteria for patients with early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:275.