

Содержание

Статьи

Проблема активности при системной склеродермии Н. Г. Гусева, Т. А. Невская, М. Н. Старовойтова	18-24
Лечение невоспалительной боли в практике ревматолога Наталья Владимировна Чичасова	24-32
Остеонекроз. Часть 2. Клиника и диагностика аваскулярного некроза В. Г. Барскова, Ekaterina Valeriyevna Ilyinykh, А. В. Смирнов, С. А. Владимиров, О. В. Мирovich, Л. А. Божьева, Евгений Львович Насонов	32-36
Боль в области тазобедренного сустава Юрий Алексанрович Олюнин	36-39
Иммунологические эффекты адалимумаба при ревматоидном артрите: результаты Российского национального исследования Дмитрий Евгеньевич Каратеев, Елена Николаевна Александрова, Е. Л. Лучихина, А. А. Новиков, В. И. Мазуров, И. Г. Салихов, Е. И. Шмидт, Н. А. Шостак, Евгений Львович Насонов	40-45
Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита Т. В. Коротаева, Евгений Львович Насонов, В. А. Молочков	45-52
Применение эторикоксиба у больных подагрой в реальной клинической практике M S Eliseyev, В. Г. Барскова	52-56
Качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии ритуксимабом Татьяна Алексеевна Раскина, М. В. Королева	57-61
Опыт длительного применения белимумаба у больного системной красной волчанкой (описание случая) Н. Г. Ключкина	62-65
Поздний ревматоидный артрит — особенности ведения больных Н. А. Шостак, А. А. Клименко	66-70
Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани А. В. Волков, Н. Н. Юдкина	70-74
Показатели рентгенологического прогрессирования и выраженности воспаления по результатам магнитно-резонансной томографии у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом под влиянием терапии голимумабом А. В. Смирнов	75-82
Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы А. И. Дубиков	82-86
Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина» Андрей Евгеньевич Каратеев	88-94
Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания Римма Михайловна Балабанова	95-98

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

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

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 разработку 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. Matucci-Cernic и соавт. [5], были отнесены:

— факторы активации фибробластов: повышение уровня пролигидроксилазы и пропептида коллагена III типа (P3NP), 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 Т- и В-лимфоцитов: увеличение уровня ИЛ2 и рецепторов ИЛ2 (ИЛ2R), 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, pИЛ2R, IgF β , Е-селектины) и нецитокиновых протеинов, таких как маркеры повреждения сосудистого эндотелия, базальной мембраны, гиперактив-

ности фибробластов (факторы роста, фактор некроза опухоли α — ФНО α 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 Е-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 сыровотке 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 клинко-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 клинко-лабораторными параметрами, используемыми в отечественной клинической практике, выявлена их корреляция (табл. 2) и значимость показателей для оценки актив-