

# Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме «Системная склеродермия»

Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н., Шабанова С.Ш.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Лидия Петровна Ананьева;  
ananieva@iramn.ru

**Contact:**  
Lidia Ananyeva;  
ananieva@iramn.ru

Поступила 17.06.14

Основными целями EUSTAR (The EULAR Scleroderma Trials And Research group) являются координация и централизация научных исследований по проблеме системной склеродермии (ССД) в Европе, достижение консенсуса в основанных на доказательной медицине стандартах ведения больных, повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов и прогноза болезни.

Под эгидой EUSTAR более 100 центров объединили свои усилия в решении фундаментальных научных проблем, в изучении клинических аспектов заболевания и проведении клинических испытаний. Главной задачей работы было длительное наблюдение и современное лечение когорты больных ССД, обследованных по стандартному протоколу, и накопление информации в унифицированной европейской базе данных, которая в настоящее время включает более 10 тыс. больных. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой сформирована когорта из 220 больных ССД, из которых в динамике ежегодно обследуется 90–100 человек.

По результатам выполнения основных общих проектов охарактеризовано современное течение ССД, изучены причины смерти и особенности специфических подгрупп больных (ювенильная склеродермия, ССД у пожилых, поражение легких, сердца, желудочно-кишечного тракта и др.). Были предложены новые диагностические критерии ССД и алгоритм очень ранней, доклинической диагностики болезни. На основании проведенного анализа первых 3656 больных с ССД были выявлены основные клинические характеристики диффузной и лимитированной форм ССД на современном этапе.

Совокупная информация о больных была использована в многоцентровых международных проектах, результаты которых представлены в совместных публикациях. По результатам выполнения проектов EUSTAR с участием ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было опубликовано 28 статей. Анализ результатов научных исследований, полученных в рамках работы в EULAR/EUSTAR, дает основание утверждать, что ранняя диагностика, своевременное выявление поражения внутренних органов и применение современных стандартов терапии могут способствовать повышению КЖ больных, уменьшению тяжести ССД и снижению смертности при этом заболевании.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; EUSTAR.

**Для ссылки:** Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Шабанова СШ. Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме «Системная склеродермия». Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):682–688.

## THE MAIN RESULTS OF COOPERATION BETWEEN THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY AND RESEARCH CENTERS OF EUROPE WITHIN THE EUSTAR (EULAR SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH GROUP) IN SYSTEMIC SCLEROSIS Ananyeva L.P., Starovoitova M.N., Shabanova S.Sh.

The major goals of the EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials And Research group) are to coordinate and centralize systemic sclerosis (SS) researches in Europe, to reach a consensus in the standards of evidence-based medicine for patient management, to enhance treatment efficacy, and to improve quality of life in patients and prognosis.

Under the aegis of the EUSTAR, more than 100 centers have combined their efforts to solve basic research problems, to study the clinical aspects of the disease, and to conduct clinical trials. The major task of their activities has been to follow-up and timely treat SS patients examined according to a standard protocol, and to accumulate information in the unified European database that includes more than 10,000 patients now. The V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology has formed a cohort of 220 patients with SS, of whom 90–100 persons are annually followed up.

The main joint projects implemented have shown the present-day course of SS, studied the causes of death, and characteristics of patient subgroups (juvenile scleroderma, SS in the elderly, damage of the lung, heart, gastrointestinal tract, etc.). New diagnostic criteria for SS and an algorithm for its very early, preclinical diagnosis have been proposed. An analysis of the first 3656 patients with SS has revealed the major clinical characteristics of its diffuse and limited forms at the present stage.

Pooled patient data have been used in international multicenter projects whose results are given in joint publications. The results of EUSTAR projects with the participation of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology are covered in 28 articles. Analysis of the results of EULAR/EUSTAR researches gives grounds to hold that the early diagnosis and timely detection of visceral injuries and the use of current therapy standards may assist in improving the quality of life of patients as well as in reducing the severity of SS and its mortality rates.

**Key words:** systemic sclerosis; EUSTAR.

**Reference:** Ananyeva LP, Starovoitova MN, Shabanova SSh. The main results of cooperation between the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and research centers of Europe within the EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research group) in systemic sclerosis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):682–688.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-682-688>

Прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия, ССД) – полиорганное стадийно протекающее заболевание, в основе патогенеза которого лежат повреждение эндотелия, аутоиммунные нарушения и отложение экстрацеллюлярного матрикса активированными фибробластами. Взаимосвязи этих отдельных патофизиологических процессов не расшифрованы. На ранних этапах болезни развивается генерализованная васкулопатия, прогрессирование которой приводит к фиброзной гиперплазии интимы, фиброзу адвентиции, резкому сужению и/или облитерации сосудов и ишемическим расстройством. Первый этап патогенеза ССД – микроваскулярное повреждение, которое приводит к развитию воспаления и аутоиммунной патологии. В результате происходит активация фибробластов – ключевое событие в развитии системного фиброзирующего процесса. В последующем количество фибробластов и их предшественников в поврежденных тканях увеличивается за счет усиленного притока и дифференциации мезенхимальных клеток. Активированные миофибробласты в поврежденных тканях реализуют ряд своих функций, что в итоге приводит к необратимому фиброзу кожи и внутренних органов. Распространенность ССД у взрослых колеблется в пределах 15–75 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость – 0,45–1,9 на 100 тыс. населения в год. Общая выживаемость от момента установления диагноза ССД значительно снижена в сравнении с популяцией, сопоставимой по полу и возрасту. Так, 5-летняя выживаемость составляет 77,9%, 10-летняя – всего 55,1%. При этом причины смерти связаны с системным склерозом у 55% больных.

Несмотря на определенные успехи в изучении клинических проявлений болезни и достижения в лечении, в конце XX в. в мире ощущался серьезный недостаток фундаментальных исследований по патогенезу ССД, имеющих выход в клиническую практику. Диагностические, генетические и клинические исследования затруднены из-за редкости болезни, многообразия клинических форм, медленного прогрессирования и отсутствия единых подходов к объективной оценке выраженности клинических проявлений. Из-за выраженной гетерогенности заболевания интерпретация результатов таких исследований была затруднительна. Многие опубликованные работы имеют ограниченное значение, так как выполнялись

на небольшом числе больных. Для преодоления этих трудностей в рамках Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) в 2004 г. была создана самостоятельная структура – EUSTAR (The EULAR Scleroderma Trials And Research group). Эта структура работает в соответствии с правилами EULAR, финансируется и позиционируется как мультифункциональное объединение медицинских центров, занимающихся научными и клиническими проблемами ССД. Основные цели EUSTAR – координация и централизация научных исследований по ССД в Европе, достижение консенсуса в основанных на доказательной медицине стандартах ведения больных, повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов и прогноза болезни. Под эгидой EUSTAR более 100 центров объединили свои усилия в решении фундаментальных научных проблем, в изучении клинических аспектов заболевания и проведении клинических испытаний. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой зарегистрирован в этой организации как центр №78. Все члены организации получили одобрение региональных этических комитетов. К 2013 г. в списке EUSTAR было 15 фундаментальных и 40 клинических проектов. Основой их выполнения является объединенная база данных, которая, несмотря на редкость заболевания, включает более 10 тыс. больных [1, 2].

На первом этапе работы, в 2005–2009 гг., информация о больных пересылалась на бумажных носителях, после чего вводилась в электронную базу. Первый рабочий вариант карты (Minimal Essential Data Set) приведен на рис. 1

В последующем база данных подвергалась усовершенствованию, некоторые разделы ее были расширены и детализированы, и в настоящее время она работает в режиме on-line в расширенном и дополненном варианте.

Для участия в работе EUSTAR/EULAR в научный план ФГБНУ им. В.А. Насоновой в 2008 г. была включена научная тема, направленная на участие в создании и использовании Европейской базы данных по ССД (EUSTAR-database).

Целью работы явилось длительное наблюдение и современное лечение когорты больных ССД, обследованных по стандартному протоколу, а также накопление информации в унифицированной европейской базе данных. Методы обследования включили детальный сбор

**а** EUSTAR – Minimal Essential Data Set

Unique center N° [ ][ ][ ] Unique patient N° [ ][ ][ ][ ] Date of birth [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]

Weight (kg – e.g. 68.4) [ ][ ][ ] Mod. Rodnan (max. 51) [ ][ ][ ]

Date of birth (day/month/year) [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ] Sex [ Male ] [ Female ]

Onset of Raynaud Month [ ][ ] Year [ ][ ][ ] Vascular [ ] Yes [ ] No [ ]

Onset of first non-Raynaud feature of disease Month [ ][ ] Year [ ][ ][ ] Joints [ ] Yes [ ] No [ ]

ACR criteria fulfilled (yes/no) Yes [ ] No [ ] Tendons [ ] Yes [ ] No [ ]

Subset Diff. cut. SSc [ ] Lim. cut. SSc [ ] Other [ ] Muscles [ ] Yes [ ] No [ ]

ANA positive Yes [ ] No [ ] Elevated acute phase reactants Yes [ ] No [ ] G.I.T. [ ] Yes [ ] No [ ]

ACA positive [ ] [ ] Proteinuria (+ or more) [ ] [ ] Renal [ ] Yes [ ] No [ ]

Scl 70 positive [ ] [ ] Active disease\* \*Cross "yes" if activity score >3 according to attachment \*EULAR systemic sclerosis activity score Cardia-Pulmonary [ ] Yes [ ] No [ ]

Date of filling out this form [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]

Complete only in case of death: Date of death [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]

Death due to SSc [ ] [ ] Death due to treatment [ ] [ ] Death due to other [ ] [ ]

**б** EUSTAR – Minimal Essential Data Set

Unique center N° [ ][ ][ ] Unique patient N° [ ][ ][ ][ ] Date of birth [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]

Weight (kg – e.g. 68.4) [ ][ ][ ] Mod. Rodnan (max. 51) [ ][ ][ ]

Vascular [ ] Yes [ ] No [ ] Raynauds [ ] Yes [ ] No [ ]

Joints [ ] Yes [ ] No [ ] Digital ulcers [ ] Yes [ ] No [ ]

Tendons [ ] Yes [ ] No [ ] Synovitis [ ] Yes [ ] No [ ]

Muscles [ ] Yes [ ] No [ ] Joint contractures [ ] Yes [ ] No [ ]

G.I.T. [ ] Yes [ ] No [ ] Friction rubs [ ] Yes [ ] No [ ]

Renal [ ] Yes [ ] No [ ] C.K. elevation [ ] Yes [ ] No [ ]

Cardia-Pulmonary [ ] Yes [ ] No [ ] Weakness [ ] Yes [ ] No [ ]

Atrophy [ ] Yes [ ] No [ ] Esophageal (dysphagia, reflux) [ ] Yes [ ] No [ ]

Stomach (early satiety, vomiting) [ ] Yes [ ] No [ ]

Intestinal (diarrhea, bloating, constip.) [ ] Yes [ ] No [ ]

Hypertension [ ] Yes [ ] No [ ]

Renal crisis [ ] Yes [ ] No [ ]

Dyspnoea (significant) [ ] Yes [ ] No [ ]

Palpitations [ ] Yes [ ] No [ ]

Conduction blocks [ ] Yes [ ] No [ ]

Diastolic function abnormal [ ] Yes [ ] No [ ]

Reduced ventricular ejection fraction [ ] Yes [ ] No [ ]

Fibrosis - plain x-ray [ ] Yes [ ] No [ ]

Restrictive defect (lung function test) [ ] Yes [ ] No [ ]

Pulmonary hypertension [ECHO] [ ] Yes [ ] No [ ]

DLCO (% predicted) [ ] Yes [ ] No [ ]

Comments [ ]

Рис. 1. Минимальный набор данных для внесения в базу EUSTAR, части 1 (а) и 2 (б)

анамнеза по специальным опросникам, объективную оценку проявлений болезни: одышки по NYHA, пульса, артериального давления, счета Роднана, боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), феномена Рейно, количества дигитальных язв. Одновременно определялись основные иммунологические параметры: антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к Scl-70 (анти-Scl-70), антицентромерные антитела (АЦА), комплемент, антитела к рибонуклеопротеину (РНП), РНК-полимеразе III; биохимические показатели: уровень С-реактивного белка (СРБ), креатинфосфокиназы (КФК), СОЭ, протеинурия. Выполнялись видеокапилляроскопия ногтевого ложа, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), функциональные легочные тесты, рентгенография или компьютерная томография (КТ) грудной клетки, проба Реберга, оценка насыщения крови кислородом в покое и при нагрузке, тест 6-минутной ходьбы. Заполнялся опросник HAQ-SS. Соисполнителями темы были лаборатории рентгенодиагностики, функциональной диагностики, клинической биохимии, клинической иммунологии, эпидемиологии и генетики.

На первом этапе основной задачей была унификация обследования больных по европейским стандартам. С этой целью в феврале 2009 г. был организован семинар по унификации и стандартизации оценки кожных проявлений ССД, в частности, по определению кожного счета. Семинар провел эксперт EULAR Л. Цирьяк (Венгрия). В подготовке и проведении семинара приняли участие сотрудники, задействованные в выполнении темы: Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.А. Конева и О.Б. Овсянникова. Были апробированы и внедрены в практику методы оценки активности и тяжести ССД, а также кардиореспираторных нарушений (функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, КТ грудной клетки), патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, сосудистых ишемических нарушений (синдрома Рейно, дигитальных язв), КЖ и состояния здоровья больных ССД (опросники HAQ-SS и др.). Для стандартизации видеокапилляроскопии ногтевого ложа (методики выполнения, требования к оборудованию, протокол, параметры оценки и др.) сотрудник лаборатории Р.Т. Алекпе-

ров принял участие в работе 3-го Международного курса по капилляроскопии (Генуя, Италия, 15–19 сентября 2008 г.). Также сотрудниками лаборатории была проведена унификация современных методов выявления и оценки органной патологии – интерстициального поражения легких (ИПЛ), легочной гипертензии, эзофагита и пищевода Барретта.

На втором этапе работы были начаты сбор материала и заполнение базы данных. В результате в лаборатории микроциркуляции и воспаления сформирована когорта из 220 больных ССД, из которых в динамике ежегодно обследуется 90–100 человек. Общее число зарегистрированных в базе визитов превышает 600. В настоящее время обеспечивается курация в динамике примерно 60% когорты. Создание базы данных позволило не только надежно сохранять большой объем информации (архивная функция), но и использовать ее с целью динамической оценки активности, тяжести, КЖ, проводить анализ клинических данных в сопоставлении с терапией, корректировать текущие программы лечения. Важным моментом является возможность сравнения собственных данных с данными других центров. Совокупная информация о больных была использована в многоцентровых международных проектах, результаты которых представлены в совместных публикациях. Участвовавшие в выполнении проекта сотрудники включены в число соавторов ряда статей. В тех случаях, когда используется база данных ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой, институт включается в список центров, принимавших участие в работе. Так, в 2005–2007 гг. он принимал участие в выполнении проекта EUSTAR database и трех раундах Делфи (Delphi rounds) для создания рекомендаций по лечению ССД, опубликованных в 2010 г. [3]. Результаты совместных научных исследований широко публикуются, и эти публикации цитируются в Medline. По результатам выполнения проектов EUSTAR с нашим участием было опубликовано 28 статей.

#### Основные научные результаты участия в работе EUSTAR

Основными направлениями клинических исследований в рамках EULAR/EUSTAR были анализ современной клинической картины и причин смерти при ССД, усовершенствование диагностики и лечения данного заболевания. По результатам выполнения основных общих проектов охарактеризовано современное течение ССД, изучены причины смерти и особенности специфических подгрупп больных (ювенильная склеродермия, ССД у пожилых, поражение легких, сердца, ЖКТ и др.). Были предложены новые диагностические критерии ССД и алгоритм очень ранней, доклинической диагностики болезни [3].

На основании проведенного анализа первых 3656 историй больных с ССД выявлены основные клинические характеристики диффузной и лимитированной форм ССД на современном этапе. Было установлено, что среди европейских пациентов преобладали больные с лимитированной формой ССД (лССД), при этом синдром Рейно встречался с одинаковой частотой у пациентов с лССД и диффузной формой (дССД). При дССД с большей частотой выявлялись трофические нарушения, поражение мышц, легких и почек. Специфические для ССД аутоантитела, такие как анти-Scl-70, встречались у 61 % пациентов с дССД, АЦА – у 47% с лССД. Активная фаза заболевания в два раза чаще отмечалась при дССД [4] (табл. 1).

Таблица 1 Основные клиничко-лабораторные проявления ССД, %

Параметры ССД	Диффузная форма (n=1349)	Лимитированная форма (n=2101)
Синдром Рейно	96	95
Дигитальные язвы	43	33
Синовиты	21	14
Мышечная слабость	37	23
Мышечная атрофия	21	11
Легочный фиброз	53	34
Эзофагит	68	66
Поражение кишечника	22	21
Легочная гипертензия	22	20
Диастолическая дисфункция	17	15
Склеродермическая почка	4	1
АЦА	6	47
Анти-Scl-70	61	23
Активная фаза болезни	50	21

В 2009 г. были опубликованы совместно разработанные Европейские клинические рекомендации по лечению ССД, включающие 14 разделов по основным проявлениям болезни. Эти рекомендации учитываются при лечении больных в России. Отечественные рекомендации по лечению ССД приведены в соответствии с международными, эти данные используются в педагогической работе сотрудников Института [5].

Важной в практическом плане была работа по изучению причин и факторов риска смертельных исходов при ССД на современном этапе [6]. За время создания базы данных EUSTAR зарегистрировано 234 летальных исхода, из них более половины (55%) были связаны непосредственно с ССД (табл. 2).

Ведущие причины смерти – ИПЛ, легочная артериальная гипертензия, аритмии, развитие склеродермического почечного криза. Среди причин летальных исходов, не связанных с основным заболеванием, были отмечены инфекции (пневмонии, септицемия), паранеопластические заболевания, кардиоваскулярные осложнения.

Т. Hügle и соавт. [7] провели сравнительные исследования особенностей ССД, начавшейся в пожилом возрасте – после 75 лет (123 больных) и более молодом возрасте (n=8431). Проявления ССД, начавшейся после 75 лет, отличаются от ее симптоматики у пациентов, заболевших в более молодом возрасте (табл. 3). Так, для более поздней ССД характерны лимитированное поражение кожи, поражение сердца, в том числе нарушение проводимости, диастолическая дисфункция. Кроме того, наиболее часто встречались легочная артериальная гипертензия и системная артериальная гипертензия. В целом, несмотря на лимитированный характер поражения кожи, наиболее активной и прогностически неблагоприятной была ССД, развившаяся в пожилом возрасте.

При ССД на фоне хронического пищеводного рефлюкса развивается пищевод Барретта, при котором метаплазия и последующая дисплазия слизистой оболочки являются факторами риска развития аденокарциномы пищевода [8, 9]. В одной из работ были проспективно прослежены пациенты с поражением ЖКТ, в частности с пищеводом Барретта. Частота развития аденокарциномы составила 4% в год по данным проспективного трехлетнего наблюдения у больных с признаками дисплазии. Так как известно, что ранняя диагностика аденокарциномы повышает выживаемость, авторы предлагают у больных с впервые выявленной ССД проводить эндоскопическое исследование пищевода (с биопсией слизистой оболочки при выраженных его изменениях) один раз в 3 года при наличии метаплазии (без дисплазии) и ежегодно при подтвержденной дисплазии [10].

В одном из проектов были проанализированы результаты базы данных, связанные с наличием дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [11]. В исследование было включено 7073 больных ССД. Частота дисфункции ЛЖ [фракция изгнания (ФИ) <55%] составила 5,4%. Изучены 129 больных с ФИ <55% и 256 больных с нормальной ФИ. Были выявлены следующие независимые факторы, связанные с развитием дисфункции ЛЖ:

- возраст,
- мужской пол,
- дигитальные язвы,
- миозит,
- поражение легких.

Кроме того, установлено, что благоприятное влияние на функцию ЛЖ оказывает прием блокаторов кальциевых каналов.

В настоящее время в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) диагноз ССД может быть подтвержден при наличии проксимальной индурации кожи или двух из трех дополнительных критериев: склеродактилия, дигитальные язвы и легочный фиброз. Однако у многих пациентов при отсутствии проксимальной склеродермии имеется серьезная органная патология, например такая, как легочная гипертензия. Прогрессирующая висцеральная патология может выявляться у пациентов, не удовлетворяющих критериям ACR. Подобные изменения встречаются уже на ранних стадиях болезни из-за сосудистых, фиброзных и воспалительных нарушений, когда клинические симптомы еще неочевидны. Поэтому на ранней стадии болезни диагностика ССД может вызывать серьезные затруднения. По этой причине, а также для начала эффективной терапии своевременная и возможно ранняя диагностика представляется чрезвычайно важной. Большим достижением можно считать разработку **алгоритма ранней диагностики ССД и создание новых диагностических критериев ССД** [3].

Таблица 2 Причины смерти при ССД

Причины смерти	Число, n (%)
Всего смертей	234 (100)
А. Связанные с ССД	128 (55)
В том числе:	
легочный фиброз	45 (19)
«изолированная» легочная артериальная гипертензия	33 (14)
аритмии	14 (6)
левожелудочковая недостаточность	8 (3)
правожелудочковая недостаточность	5 (2)
бивентрикулярная недостаточность	4 (2)
тампонада сердца (перикардит)	2 (1)
острый склеродермический криз	10 (4)
желудочно-кишечные осложнения	7 (3)
Б. Не связанные с ССД	96 (41)
В том числе:	
инфекции (пневмонии, септицемия)	31 (13)
опухоли	30 (13)
кардиоваскулярные осложнения	28 (12)

Таблица 3 Проявления ССД в зависимости от возраста начала болезни, %

Проявления	Возраст <75 лет	Возраст >75 лет
Диффузная форма	32,5	18
Лимитированная форма	58	74
Анти-Scl-70	32	23
АЦА	34	54
Дигитальные язвы	33	22
Нарушения проводимости	10	22
Диастолическая дисфункция	16	30
Легочная гипертензия	20	35
Артериальная гипертензия	20	41
Повышение маркеров воспаления	30	44
Смертность	6,7	22
Время от установления диагноза до смерти, мес	41	73



**Алгоритм диагностики очень ранней ССД**, по сути предклинической стадии болезни, включает два этапа. Подозрение на очень раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеется феномен Рейно. Еще один важный ранний симптом – отек пальцев или всей кисти, даже если он возникает непостоянно. Известно, что отечность кистей (puffy fingers, puffy hands) относится к независимым предикторам эволюции феномена Рейно в ССД [12]. На первой ступени диагностики больного с феноменом Рейно и/или отеком кистей необходимо направить на тестирование в сыворотке крови АНФ. **Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ** расцениваются как критерии «первого уровня» («красные флаги»). Выявление этих признаков на первом этапе диагностического поиска служит основанием для направления пациента на консультацию к опытному ревматологу, хорошо знающему клиническую картину ССД. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования на втором этапе диагностики и по показаниям назначает капилляроскопию, специальное иммунологическое обследование для выявления антител к топоизомеразе (Scl-70) и АЦА [13]. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей может быть установлен диагноз очень ранней ССД, и он обязательно должен наблюдаться ревматологом. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов: КТ органов грудной клетки для исключения ИПЛ, функциональные легочные тесты для диагностики рестриктивных нарушений, определение диффузионной способности легких, манометрию пищевода для оценки тонуса нижнего сфинктера и рефлюкса пищевода или рентгенографию пищевода для выявления его гипотонии, а также ЭКГ и ЭхоКГ для уточнения характера кардиальной патологии. В результате такого обследования нередко выявляются признаки, означающие, что болезнь перешла из предклинической стадии в манифестную с формированием висцеральных поражений. Так, у 42–48% больных с феноменом Рейно, АНФ и/или характерными капилляроскопическими изменениями (и без других клинических проявлений ССД) при углубленном обследовании выявилось как минимум одно функциональное нарушение, свидетельствующее о вовлечении внутренних органов.

Расширившиеся возможности обследования и итоги длительных наблюдений за эволюцией ССД подготовили почву для разработки новых классификационных критериев ССД (табл. 4). С этой целью EULAR и ACR осуществи-

ли совместный проект, в выполнении которого приняли участие эксперты по ССД из разных стран, использовался метод Delphi exercises. После формирования списка диагностически значимых параметров был определен их вес и создана классификационная система, апробированная на начальной выборке больных ССД, в которую вошли по 100 человек из Европы и США. В критерии включены 10 признаков. Пациенты, «набирающие» в сумме 9 баллов и более, классифицируются как имеющие достоверную (definite) ССД. При тестировании новых критериев на валидационной выборке чувствительность составила 91%, специфичность – 92%. Тестирование на этой же выборке критериев ACR 1980 г. показало их меньшую чувствительность (75%) и специфичность (72%). Новые критерии будут предложены для эпидемиологических исследований и клинических испытаний после апробации в клинической практике и утверждения EULAR и ACR.

Один из проектов, не связанных непосредственно с базой данных EUSTAR, был посвящен эволюции смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) и включил большую группу больных (n=161), прослеженных в среднем в течение 8 лет. Поскольку для СЗСТ не существует унифицированных или валидированных критериев диагностики, было проведено сравнение применяемых на практике критериев диагностики СЗСТ, предложенных Sharp, Alarcon-Segovia и Kasukawa. Через 8 лет 58% больных, первоначально удовлетворяющих критериям Kasukawa, сохраняли клиническую и иммунологическую обособленность от других «классических» ревматических заболеваний, оставаясь в рамках СЗСТ, что предполагает нозологическую самостоятельность болезни. У трети (29%) больных, дебютирующих по типу СЗСТ, в дальнейшем развиваются определенные ревматические заболевания – системная красная волчанка, ССД, ревматоидный артрит или их перекресты (рис. 2). В 11,6% случаев в конце наблюдения сохранялись признаки СЗСТ, которое определенно не классифицировалось ни в одно из известных (и имеющих критерии диагноза) ревматических заболеваний, в связи с чем условно было названо недифференцированным заболеванием соединительной ткани [14].

Таким образом, процесс эволюции заболевания, удовлетворяющего имеющимся критериям СЗСТ, в частности, критериям Kasukawa, может происходить по двум направлениям. Первое – «количественное» прогрессирование с нарастанием и расширением симптоматики при сохранении первичного симптомокомплекса и персистирования высоких титров антител к рибонуклеопротеиду (без появления других антиядерных антител). Своеобразное (и при

**Таблица 4** Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR

Параметры (ITEMS)	Варианты признаков (SUBITEMS)	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)		9
	Утолщение кожи пальцев (только большой счет)	Отек пальцев Все пальцы дистальнее ПФС
Дигитальная ишемия (только большой счет)		2
		Язвочки Рубчики
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
Легочная артериальная гипертензия и/или ИПЛ		2
Феномен Рейно		3
Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)		3

этом стабильное в течение нескольких лет) сочетание проявлений разных ревматических заболеваний и уникальный аутоиммунный профиль у таких больных свидетельствуют о том, что это особое клинико-иммунологическое состояние, по-видимому, является нозологически самостоятельным заболеванием. Второй вариант эволюции СЗСТ – формирование другой ревматической болезни. При использовании и анализе базы данных было выявлено, что критерии диагностики СЗСТ, предложенные Kasukawa и соавт., наиболее оптимальны для использования в клинической практике [15].

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой также принял участие в нескольких фундаментальных проектах EUSTAR:

1. «Модуляция продукции дермального коллагена путем воздействия на аденозиновые A2A-рецепторы» (2010) [16].

2. «Полиморфизм гена *VEGF* при ССД» (2009) [17].

В выполнении проектов участвовало 9–10 центров Европы (Франция, Италия, Германия, Австрия, Польша, Венгрия, Россия и др.). Лабораторная часть проектов выполнялась в Германии и во Франции. Нами были отправлены биологические образцы на 60 больных ССД и 50 лиц из группы сравнения. Результаты были опубликованы в ведущих зарубежных журналах.

Наряду с научной работой EUSTAR организует образовательные мероприятия для ревматологов разного уровня. С 2005 г. каждые два года проводятся школы для молодых ученых, в работе которых принимали участие научные сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В 2011 г. проведен углубленный курс изучения легочной гипертензии, на ведущих мировых форумах и конгрессах ежегодно проводятся специализированные сессии по ССД. В 2012 г. открылся специальный on-line курс обучения EULAR по ССД.

С 2007 г. по инициативе EUSTAR в Европе проводится день склеродермии. Ежегодно в конце июня одно из заседаний Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой посвящается достижениям в изучении и лечении ССД.

### Заключение

Анализ результатов научных исследований, полученных в рамках работы EULAR/EUSTAR, дает основание утверждать, что ранняя диагностика, своевременное выявление поражения внутренних органов и применение современных стандартов терапии могут способствовать повышению КЖ больных, уменьшению тяжести ССД и снижению смертности при этом заболевании.

### Перспективы дальнейшей работы в рамках EULAR/EUSTAR

В настоящее время EUSTAR предложила новую модификацию базы данных с добавлением специальных

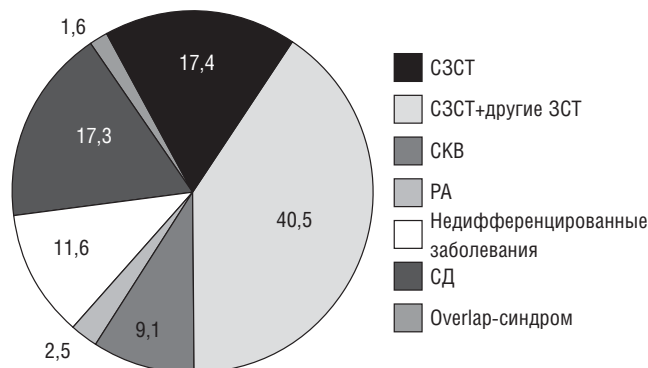


Рис. 2. Эволюция СЗСТ у 161 больного, %

приложений для клинических испытаний. Основная цель модификации – разработка системы оценки эффективности при клинических исследованиях и собственно проведение клинических испытаний современных методов лечения отдельных проявлений ССД. На основании совокупных результатов уже проведенной работы можно констатировать, что поддержание базы данных для проспективного наблюдения когорты больных ССД в рамках проекта EULAR/EUSTAR и одновременное участие в международных клинических испытаниях позволит объективно оценить эффективность основных видов терапии ССД для разработки клинических рекомендаций, основанных на доказательствах. Создание таких рекомендаций улучшит информированность врачей по курации основных проявлений ССД, что может повысить уровень специализированной помощи больным ССД в России.

### Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №364, утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

### Благодарности

Авторы благодарят сотрудников лаборатории микроциркуляции и воспаления за помощь в сборе материала, заполнении тематических карт и базы данных пациентов.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ ПО ЛИНИИ EULAR/EUSTAR

1. Tyndall A, Mueller-Ladner U, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis in Europe: first report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(7):1107. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.036038> *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
2. Meier FM, Frommer KW, Dinsler R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma

- Trials and Research group database. Collaborators. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1355–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200742>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
3. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research

- Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136929>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
4. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062901>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
  5. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewe RB, et al. EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):629–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.095299>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
  6. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. (в соавт. Л.П. Ананьева). Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1809–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.
  7. Hügle T, Schuetz P, Daikeler T, et al. Late-onset systemic sclerosis – a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):161–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq321>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
  8. Каратеев АЕ, Мовсисян ММ, Ананьева ЛП, Раденска-Лоповок СГ. Патология пищевода при системной склеродермии: данные клинико-эндоскопического обследования. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(1):54–9. [Karateev AE, Movsisyan MM, Anan'eva LP, Radenska-Lopovok SG. Esophageal pathology in scleroderma systematica: clinical and endoscopic findings. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(1):54–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-505>.
  9. Каратеев АЕ, Мовсисян МС, Раденска-Лоповок СГ, Ананьева ЛП. Реальная частота эрозивного эзофагита и пищевода Барретта при системной склеродермии: данные 12-месячного проспективного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2012;54(5):51–5. [Karateev AE, Movsisyan MS, Radenska-Lopovok SG, Anan'eva LP. The real prevalence of erosive esophagitis and Barrett's esophagus in systemic scleroderma: data from 12-months prospective study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;54(5):51–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1182>.
  10. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, et al. (в соавт. Л.П. Ананьева). Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1440–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker110>.
  11. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):218–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.103382>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
  12. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(12):2087–93. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203716. Epub 2013 Aug 12. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
  13. Heijnen IA, Foocharoen C, Bannert B, et al. Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis: a EUSTAR group-based study. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):96–102. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
  14. Cappelli S, Randone SB, Martinovic D, et al. (в соавт. Л.П. Ананьева, О.А. Конева). Mixed Connective Tissue Disease (MCTD): one diagnosis, more evolutions. 13th Mediterranean Congress on Rheumatology. Croatia, Cavtat; 18–20. 2009 [OP23]
  15. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. (в соавт. Л.П. Ананьева, О.А. Конева). «To be or not to be», ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(4):589–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.07.010>.
  16. Busch N, Maurer B, Akhmetshina A, et al. (в соавт. Т.А. Невская). The transcription factor fos-related antigen-2 (Fra-2) regulates the production of extracellular matrix in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):280–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25056>.
  17. Allanore Y, Borderie D, Airo P, et al. (в соавт. Т.А. Невская). Lack of association between 3 vascular endothelial growth factor gene polymorphism and systemic sclerosis: results from multicenter EUSTAR study of European Caucasian patients. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):257–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.054346>.

**Ответы на вопросы к статье  
Т.В. Коротаевой  
«Псориатический артрит:  
классификация, клиническая  
картина, диагностика, лечение»**

(с. 659)

- 1 - Е
- 2 - А
- 3 - В
- 4 - Е
- 5 - В
- 6 - Д
- 7 - Б
- 8 - Д
- 9 - В