

На правах рукописи

БАГАУТДИНОВА
Зухра Рифкатовна

**ФЕНОМЕН РЕЙНО ПРИ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.22 – ревматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Оренбург
2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Гайсин Ильшат Равилевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Алекперов Ризван Таир-Оглы, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)

Моисеев Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в ____ на заседании диссертационного совета Д 208.066.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г.Оренбург, Парковый проспект, 7 и с авторефератом – на сайте: <http://www.orgma.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета –
доктор медицинских наук
профессор

Бугрова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Клиническая и медико-социальная значимость феномена Рейно (ФР) обусловлена его высокой распространенностью и частой ассоциацией с другими, нередко угрожающими жизни заболеваниями. В европейских странах ФР встречается у 3–5% населения (*T.L. Levien, 2010*), пик заболеваемости приходится на 2–3-ю декаду жизни (*Р.Т. Алекперов, 2014*). Наиболее часто вторичный ФР ассоциируется с системной склеродермией (ССД), системной красной волчанкой (СКВ), другими ревматическими заболеваниями (РЗ). Тяжелый ФР с развитием дигитальных язв (ДЯ) и некрозов ведет к инвалидизации пациентов из-за ампутаций фаланг кистей и стоп (*M. Hughes, 2017*).

Во всех случаях вторичного ФР необходимо назначение блокаторов кальциевых каналов (БКК). При их неэффективности в качестве базисных вазодилатирующих препаратов для лечения выраженного ФР назначаются простаноиды: синтетический аналог простагландина *E₁* алпростадил и стабильный аналог простаглицина – внутривенный илопрост. Наибольший опыт в лечении ФР в России накоплен по применению алпростадила (*Р.Т. Алекперов и соавт., 2000; Н.Г. Гусева, 2006; Л.П. Ананьева, 2014*). Внутривенный илопрост поддержан рекомендациями Европейской антиревматической лиги *EULAR* и Ассоциацией ревматологов России. Снижение частоты, выраженности и длительности атак ФР наблюдалось при применении как высоких, так и низких доз илопроста (*A. Kawald, G.R. Burmester, 2008*). Внутривенный илопрост оказался эффективным в заживлении ДЯ и в уменьшении числа рецидивов ФР, поэтому был рекомендован для лечения тяжелого ФР, ведущего к инвалидизации больных (*M. Colaci, M. Sebastiani, 2008*).

Однако, несмотря на несомненную важность проблемы ФР при РЗ, на сегодняшний день она изучена недостаточно. В частности, в отношении длительного наблюдения за пациентами со вторичным ФР на фоне терапии простаноидами имеются лишь отдельные публикации, не позволяющие составить какое-либо определенное мнение по данному вопросу. Отсутствуют единые критерии оценки эффективности сосудистой терапии ФР при РЗ, что затрудняет выбор тактики лечения ФР. Ограниченное число научных сообщений о влиянии внутривенных простаноидов, применяемых в лечении ФР, на клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной систем и почек при аутоиммунных РЗ не позволяет расширить кругозор об эффектах данной терапии и особенностях ведения пациентов.

Цель исследования – изучить особенности феномена Рейно у пациентов с различными ревматическими заболеваниями и влияние длительной терапии простаноидами на феномен Рейно и функциональное состояние органов и систем.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности феномена Рейно в сравнительном аспекте у больных с диффузными ревматическими заболеваниями.

2. Разработать показатели выраженности феномена Рейно для возможности оценки эффективности корригирующей терапии.

3. Оценить эффективность длительной терапии простаноидами у пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани, имеющих феномен Рейно, в том числе в отношении влияния на функциональное состояние органов и систем.

Научная новизна. Полученные данные позволяют дать определенную характеристику особенностей ФР при различных РЗ. При ССД достоверно чаще встречается побеление пальцев на холод, чем покраснение, и двух- и трехфазные изменения цвета пальцев на холод, чем однофазные изменения; капилляроскопическая картина отличается наличием гигантских капилляров; у пациентов, не ответивших на лечение ФР простаноидами, отмечается повышение уровней γ -интерферона и интерлейкина-8. При СКВ для ФР характерно изменение цвета пальцев на холод в виде цианоза, наличие извитых капилляров при капилляроскопии ногтевого ложа. При перекрестном синдроме, смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ), болезни Шегрена (БШ), ревматоидном артрите (РА), васкулитах чаще наблюдается покраснение пальцев на холод; капилляроскопия ногтевого ложа при РА и СЗСТ характеризуется наличием извитых капилляров.

Впервые получены новые данные об уровне выраженности ФР на основании генерализованного показателя, вычисление которого основывается на клинических проявлениях вторичного ФР. На примере генерализованного показателя выраженности ФР представлена возможность единой оценки эффективности терапии простаноидами. Лечение илопростом и аллпростадиллом оказывает существенное влияние на уменьшение клинических проявлений ФР при соответствующем снижении уровня его выраженности.

У пациентов с меньшей степенью тяжести и отсутствием активности ССД отмечается лучший ответ на терапию ФР простаноидами.

Практическая значимость. Разработаны анкеты для выявления ФР у больных РЗ и для определения тактики ведения пациентов с ФР.

Генерализованный показатель выраженности ФР у пациентов с РЗ может быть рекомендован в определении уровня выраженности ФР, а также при динамическом наблюдении с целью коррекции тактики терапии. Показана значимость раннего, до развития ДЯ, применения простаноидов у пациентов с тяжелым ФР и неэффективностью БКК при различных РЗ, особенно ССД. Учитывая лучший ответ на терапию ФР простаноидами у пациентов с минимальной тяжестью и неактивностью ССД, для получения максимального эффекта целесообразно назначение простаноидов при достижении неактивности ССД в процессе ее базисной терапии.

Выявленные изменения свидетельствуют о целесообразности назначения препаратов из группы простаноидов также у пациентов с РЗ и ФР, имеющих висцеральные поражения сердца, легких, для улучшения их функционального состояния.

Полученные в работе данные могут быть использованы в деятельности ревматологов, терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее часто у пациентов с ФР диагностируется ССД (56,2%), реже – другие РЗ: СКВ (17,1%), васкулиты (10,5%), РА (5,7%), полимиозит (ПМ) и перекрестный синдром (по 3,8%), СЗСТ (1,9%), БШ (1%). У больных системными РЗ отмечаются особенности в течении ФР в виде преобладания двух- и трехфазных изменений цвета пальцев на холод при ССД, однофазных изменений в виде цианоза – при СКВ. У пациентов с ССД и СКВ чаще диагностируется ангиопаралитическая стадия ФР. При ангиопаралитической и трофопластической стадиях ФР у больных ССД чаще встречаются активный и поздний склеродермические типы изменений капилляров ногтевого ложа.

2. Методом главных компонент на основании данных о клинических проявлениях ФР и длительности РЗ разработан генерализованный показатель выраженности ФР и выделены три уровня его выраженности: низкий – ниже 0,65, умеренный 0,65–2,37, высокий – свыше 2,37.

3. Длительное лечение илопростом или алпростадилом в течение в целом не менее трех лет оказывает существенное влияние на уменьшение клинических проявлений ФР при соответствующем снижении уровня его выраженности. При терапии простаноидами отмечается улучшение параметров диастолической функции сердца. Ответ на лечение простаноидами лучше у пациентов с меньшей степенью тяжести и неактивной ССД. Терапия илопростом эффективнее комбинированной терапии илопростом и алпростадилом.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ревматологических отделений поликлиники и стационара БУЗ УР «Республиканский клинко-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР»). Основные положения работы используются в процессе обучения студентов, ординаторов и врачей на кафедре госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на VI Съезде ревматологов России (Москва, 2013), XXVIII Международной конференции сосудистых хирургов (Новосибирск, 2013), Европейских конгрессах ревматологии *EULAR* (Рим, 2015; 2020), V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (2017), II Междисциплинарной конференции и III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2017, 2018 – «Лучший постерный доклад»), 5-м и 6-м Всемирных конгрессах по системной склеродермии (Бордо, Франция, 2018; 2020), на совместном заседании кафедр госпитальной терапии с курсами

кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП, внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, ВПТ, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертаций по медицине.

Личное участие. Планирование диссертации, включая разработку дизайна исследования, определение целей и задач, выбор методов исследования, осуществлялось научным руководителем и автором. Формирование групп, клиническое обследование, в том числе применение специальных методов исследования, проведено лично диссертантом. Анализ полученных результатов и их статистическая обработка проведены диссертантом и доцентом ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ кандидатом психологических наук М.М. Главатских. Оформление всех глав диссертации, включая обзор научной литературы, написание выводов, практической значимости и рекомендаций, научной новизны, выносимых на защиту положений осуществлялись непосредственно автором.

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 171 странице компьютерного набора. Работа состоит из введения, шести глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст иллюстрирован 40 таблицами, 16 рисунками, 4 клиническими примерами. Список литературы включает 44 источника отечественных и 123 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. С целью решения поставленных цели и задач в условиях ревматологических отделений БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» и ФГБНУ «НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой» проведено анкетирование 230 человек с РЗ (I этап исследования; 182 женщины и 48 мужчин) и углубленное обследование 70 пациентов с ФР при РЗ (II этап исследования; 66 женщин и 4 мужчин) с 2012 по 2017 год. В работе мы описали клиническую картину ФР с применением классификации болезни Рейно по следующим стадиям (С.Н. Шнитко, 2019):

1-я – ангиоспастическая (кратковременные спазмы дигитальных капилляров, быстро сменяющиеся расширением сосудов с покраснением кожи); 2-я – ангиопаралитическая (цианоз и отек пальцев); 3-я – трофопластическая (образование дигитальных рубчиков (ДР) и ДЯ).

Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, получена одобрительная форма (аппликационный № 388 от 05.11.2013).

Критериями включения в исследование были: вторичный ФР при РЗ, возраст 18 лет и старше. *Критериями исключения* пациентов из исследования были: возраст младше 18 лет; беременность, период лактации; повышенная чувствительность к илопросту или алпростадилу, или к другим компонентам препаратов; патологические состояния, при которых действие илопроста или алпростадилу на тромбоциты могло повысить риск кровотечения (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровотечение); тяжелые хронические коронарные синдромы или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев; острая или хроническая застойная сердечная недостаточность II–IV функциональных классов; тяжелые нарушения сердечного ритма; подозрение на застойные явления в малом круге кровообращения; почечная недостаточность, требующая диализа; цирроз печени.

Все пациенты были с достоверным РЗ, удовлетворяющим диагностическим критериям. Средний возраст пациентов I этапа исследования составил $52,8 \pm 14,4$ лет [95% ДИ 50,9; 54,7]. По результатам анкетирования (рационализаторское предложение № 08.18 «Методический прием своевременной диагностики феномена Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями») были выделены 2 группы пациентов с/без ФР ($n=105/n=125$) при РЗ (табл. 1).

Таблица 1. Нозологическая характеристика пациентов I этапа исследования, n (%)

| Ревматическое заболевание | Вторичный феномен Рейно (1-я группа, n=105) | Без феномена Рейно (2-я группа, n=125) |
|--|--|---|
| Системная склеродермия | 59 (56,2) | 0** |
| Остеоартрит | 0 | 44 (35,2)** |
| Васкулиты | 11 (10,5) | 43 (34,4)** |
| Ревматоидный артрит | 6 (5,7) | 23 (18,4)* |
| Системная красная волчанка | 18 (17,1) | 10 (8)* |
| Полимиозит | 4 (3,8) | 1 (0,8) |
| Перекрестный синдром (системная склеродермия и ревматоидный артрит, системная склеродермия и системная красная волчанка, системная склеродермия и полимиозит) | 4 (3,8) | 0 |
| Смешанное заболевание соединительной ткани | 2 (1,9) | 2 (1,6) |
| Болезнь Шегрена | 1 (1) | 2 (1,6) |

Примечание: при сравнении групп по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

У всех пациентов оценивалась эффективность проводимой болезнью-модифицирующей (базисной) терапии, а также сосудистых препаратов, в отношении проявлений болезни; особое внимание уделялось эффективности лечения ФР.

Оценка *эффективности проводимой терапии ФР* проведена с разработкой и использованием рационализаторского предложения № 15.18 «Тактика терапии пациентов с феноменом Рейно с учетом счета состояния Рейно». По полученным данным только 53 (50,5%) пациента 1-й группы со вторичным ФР при РЗ принимали БКК. У 13 (24,5%) была их хорошая эффективность и переносимость в виде отсутствия побочных эффектов (падения АД, головокружения, гиперемии), и им не требовалась терапия простаноидами (частота атак ФР не превышала 1 раза в день). У остальных 40 (75,5%) больных, получавших БКК, была выявлена неэффективность данной терапии (сохранялись частые атаки ФР, имелись ДЯ, ДР). Тяжесть ФР у данных пациентов обосновала целесообразность назначения препаратов из группы простаноидов. Терапия алпростадиллом (Вазапостан[®], UCB) по 1–3 курса в год или внутривенным илопростом (Иломедин[®], Bayer) по 1–2 курса в год проводилась в течение трех лет II этапа исследования в условиях ревматологического отделения стационара. В зависимости от введенного препарата пациенты были распределены в три группы: группа А (n=17) – лечение алпростадиллом, группа И (n=10) – илопростом, группа АИ (n=13) – алпростадиллом и илопростом (два простаноида применялись последовательно при неэффективности терапии алпростадиллом (сохранение частых атак ФР) или при непереносимости илопроста (снижение АД 90/60 мм рт.ст., головные боли, боли в месте введения препарата). Средний период между первым и последним введениями простаноида составил 1,7 лет. В группу контроля были включены 30 пациентов, которым не проводилась терапия простаноидами, 13 (43,3%) из которых принимали БКК. В ходе наблюдения, в зависимости от активности РЗ, больные продолжали получать болезнью-модифицирующие антиревматические препараты и глюкокортикоиды.

Возраст пациентов II этапа исследования на момент включения составил $50,5 \pm 12,2$ лет. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Методом факторного анализа был определен показатель генерализованной выраженности ФР, на основании которого выделены уровни выраженности ФР.

Критериями эффективности терапии простаноидами стали: уменьшение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и онемения в пальцах кистей, констатация факта заживления ДЯ и отсутствие рецидива ДЯ, отсутствие новых случаев ампутаций по поводу гангрены. Также эффективность терапии оценивали при помощи таких инструментов, как опросники оценки здоровья и качества жизни *HAQ* и *SF-36*. Клинические проявления ФР и генерализованный показатель выраженности ФР были взяты за основу оценки эффективности проводимой терапии простаноидами.

Клиническая характеристика пациентов в группах лечения простаноидами представлена в табл. 2. Активная ССД была у 17 пациентов, у остальных 13 пациентов ССД была вне активности. Другие РЗ имели 2, 3 степени активности (у 1 пациента активность РА по DAS28соз 3,4, у 2-го – 5,4; у 1 пациента активность СКВ по SLEDAI 8 баллов; перекрестный синдром: активность ССД EScSG 2 балла и 7,5 балла, соответственно активность СКВ по SLEDAI 6 баллов и РА DAS28соз 3,3).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с феноменом Рейно, получавших лечение простаноидами (n=40)

| Ревматические заболевания (n=40) | ССД (n=30) | РА (n=2) | СКВ (n=1) | ПМ (n=4) | Перекрестный синдром (n=2) | СЗСТ (n=1) |
|--|----------------|---------------|-------------|-------------------|----------------------------|-------------|
| Характеристика | | | | | | |
| Возраст пациентов, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 51,37 [44; 60] | 54,5 [48; 61] | 58 [58; 58] | 41,5 [34,5; 48,5] | 57,5 [55; 60] | 28 [28; 28] |
| Длительность РЗ, лет | | | | | | |
| До 5 лет, n (%) | 11 (37) | 1 (50) | - | 3 (75) | - | - |
| 5–10 лет, n (%) | 12 (40) | 1 (50) | - | 1 (25) | 1 (50) | 1 (100) |
| Более 10 лет, n (%) | 7 (23) | - | 1 (100) | - | 1 (50) | - |
| Пол, n | | | | | | |
| мужской | 2 | - | - | 1 | - | - |
| женский | 28 | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| ССД вне активности, n (%) | 13 (43) | | | | | |
| Активная ССД, n (%) | 17 (57) | | | | | |
| ИПЛ, n (%) | | | | | | |
| КТ-признаки угощения внутри- и междолькового интерстиция | 8 (26) | - | - | - | - | - |
| КТ-признаки «матового стекла» | 6 (20) | - | - | - | - | - |
| КТ-признаки «сотого легкого» | 5 (17) | - | - | - | - | - |
| Перикардит | | | | | | |
| адгезивный, n (%) | 7 (23) | - | - | 2 (50) | - | - |
| сухой, n (%) | 1 (3) | - | - | - | - | - |
| Легочная гипертензия (СДЛА >30 мм рт.ст.), n (%) | 7 (23) | 1 (50) | - | 1 (25) | - | - |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 14 (47) | 1 (50) | 1 (100) | 2 (50) | 1 (50) | - |
| ТЭЛА в анамнезе, n (%) | - | - | - | - | 1 (50) | - |
| Нефрит, n (%) | - | - | 1 (100) | - | - | - |
| Хронический гастрит, n (%) | 2 (7) | - | - | - | 1 (50) | - |
| Глюкокортикостероиды: | | | | | | |
| 5–20 мг/сут, n (%) | 26 (87) | 1 (50) | - | 1 (25) | - | 1 (100) |
| 21–75 мг/сут, n (%) | - | - | 1 (100) | 2 (50) | 1 (50) | - |
| Пульс-терапия ГКС, n (%) | 3 (10) | - | 1 (100) | 2 (50) | 1 (50) | 1 (100) |
| Циклофосфамид, n (%) | 9 (30) | - | 1 (100) | 4 (100) | 2 (100) | - |
| Д-пеницилламин, n (%) | 18 (60) | - | - | - | - | - |
| Гидроксихлорохин, n (%) | 2 (7) | - | 1 (100) | - | 1 (50) | 1 (100) |
| Метотрексат, n (%) | 1 (3) | 2 (100) | - | - | 1 (50) | - |
| Ритуксимаб, n (%) | 1 (3) | 1 (50) | - | - | 1 (50) | - |
| Микофенолата мофетил, n (%) | 1 (3) | - | - | - | - | - |
| Азатиоприн, n (%) | 1 (3) | - | - | - | - | - |

Примечание: ССД – системная склеродермия, СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, ПМ – полимиозит; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; КТ – компьютерная томография; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ГКС – глюкокортикостероиды; активность ССД по 10-балльной шкале индексов активности EScSG (вне активности – до 3 баллов, активная – более 3 баллов)

Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту ($49,9 \pm 12,3$ лет) с группами лечения простаноидами ($p > 0,05$). Большинство пациентов в группе контроля, как и в группах лечения простаноидами, имели ССД ($n=21$ (70%) и $n=30$ (75%), соответственно; $p > 0,05$). У 6 (11,8%) пациентов ССД была диагностирована в среднем через 3,5 [1; 7] года от появления первых не-Рейно-симптомов (склеродактилия, проксимальная склеродермия), в 24 (47,0%) случаях диагноз ССД был установлен в среднем через 7 [2; 14,5] лет от дебюта ФР и у 21 (41,2%) пациента ФР и ССД диагностированы одновременно.

При включении в исследование пациенты групп лечения простаноидами имели *трофические нарушения* в виде ДЯ ($n=11$; 27,5%) и ДР ($n=15$; 37,5%), ампутации фаланг были у 2 (5%) пациентов. В группе контроля ДЯ в анамнезе были у 3 (10%) пациентов, ДР – у 9 (30%) пациентов, ампутации фаланг отсутствовали.

Проведена *клиническая оценка ФР*: изменение цвета пальцев на холод; счет состояния Рейно (*Raunaud's Condition Score*) – частота атак (оценивалась по трем категориям: 1 раз в месяц, 1 раз в день, чаще 1 раза в день), онемение, боль по ВАШ; оценка ДЯ: количество, активные/неактивные, ампутации фаланг. Оценка *тяжести* ССД проводилась путем подсчета суммарного индекса тяжести – СИТ (*Medsger's scale*); определение *активности* ССД – с использованием унифицированной системы полуколичественной оценки по 10-балльной шкале индексов активности *EScSG – European Scleroderma Study Group*. Активность РА определялась по *DAS28_{СОЭ}*, СКВ – по индексу *SLEDAI*, ПМ – по *Myositis Intention to Treat Activity Index*, СЗСТ (низкая (1), средняя (2) и высокая (3) активность), перекрестного синдрома – соответственно активности каждой составляющей нозологической единицы. *Качество жизни и функции больных* оценивались по опросникам *HAQ* и *SF-36*; капилляроскопия ногтевого ложа – с использованием оптического микроскопа; антропометрия включала измерение роста и веса, расчет индекса Кетле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$).

С целью оценки активности РЗ и функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек проводились следующие *лабораторные исследования*: общий анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, ревматоидный фактор, уровни *C3* и *C4* комплемента, креатинина крови, глюкозы, мочевой кислоты, холестерина, определение белка в суточной моче, расчет СКФ (по формуле *CKD-EPI*), уровень цитокинов крови (интерлейкины 1, 4, 6, 8, ФНО- α , γ -ИФ), определение аутоантител (*anti-CentB*, *anti-Scl-70*, *anti-RNP-70*, *anti-SS-A*, *anti-dsDNA*, АНФ).

Для оценки морфофункционального состояния органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем проведены следующие *инструментальные методы исследования*: спирография с оценкой функциональных легочных тестов – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография высокого разрешения;

электрокардиограмма; эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки ремоделирования сердца, диастолической функции и уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.), измерение толщины интимы-медиа (ТИМ); тест 6-минутной ходьбы для диагностики функционального состояния у пациентов с сердечной недостаточностью.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ *Statistica 10.0* и *SPSS v 11.50*. Методы описательной статистики и непараметрические методы применялись для оценки полученных результатов и проведения сравнительного анализа. Большая часть полученных результатов, в связи с наличием отличия от нормального распределения в группах, представлена в виде медианы (*Me*), 25% и 75% квартилей. Была проверена возможность моделирования с применением показателя асимметрии, результаты позволили осуществить математическое моделирование. Для установления взаимосвязей показателей проанализированы корреляционные связи между признаками с применением матрицы попарных коэффициентов линейной корреляции Пирсона и метода нелинейного оценивания логистической регрессии. Для выявления достоверности различий двух независимых переменных использовался критерий Манна-Уитни, двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона. Различия и связь признаков считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая частота встречаемости и структура ФР при РЗ. Среди 230 пациентов с РЗ путем анкетирования больных и на основании врачебного заключения ФР был выявлен почти у каждого второго – в 45,6% случаев ($n=105$; 1-я группа), у 54,4% пациентов с РЗ ФР не был обнаружен ($n=125$; 2-я группа). Пациенты с ФР были сопоставимы по возрасту и полу с группой больных без ФР ($p > 0,05$). Однако, более 50% опрошенных с ФР были в возрасте от 40 до 59 лет, без ФР – в возрасте от 50 до 69 лет ($p < 0,05$). Преобладание людей более старшего возраста в группе без ФР объясняется высокой обращаемостью пациентов по поводу остеоартрита – ОА (35,2%) и РА (18,4%) – табл. 1. ФР при РЗ встречался в 5 раз чаще у женщин, чем у мужчин (Ж:М 5:1). В группе пациентов с ФР преимущественно были пациенты с аутоиммунными заболеваниями (87; 83%) – ССД (56,2%), СКВ (17,1%), ПМ (3,8%), перекрестным синдромом (3,8%), СЗСТ (1,9%), БШ (1%). Пациенты без ФР в 88% случаев имели аутовоспалительные заболевания (ОА, РА, васкулиты).

Если руководствоваться национальными рекомендациями по постановке ФР при РЗ, достоверным ФР в 1-й группе пациентов (с ФР, по заключению ревматолога) можно считать в 83,8% случаев, положительно ответивших на все три вопроса, характеризующие ФР (1. Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду? 2. Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода? 3. Становятся ли они белыми и/или синеватыми?), во 2-й группе (без ФР) – в 28,8%. Если следовать рекомендациям Британской группы (*P. Brennan et al., 1993*), в 1-й группе изменения цвета

кожи на холод отмечены в 100% случаев, из них у 40 (38%) пациентов были однофазные изменения, что говорит о вероятном ФР. В 1-й группе ФР сопровождался болью и онемением у 50% опрошенных пациентов. Частота атак ФР чаще 1 раза в день выявлена у 44 (42%) пациентов. В 73% случаев ФР не имел признаков глубокой дигитальной ишемии. ДЯ (активные) наблюдались у 13 (12,3%) пациентов, трещинки в области пальцев – у 23 (21,9%), ДР – у 15 (14,2%), ампутации фаланг – у 7 (6,6%). Необычная чувствительность пальцев к холоду была в 1-й группе у 97 (92,3%) пациентов, во 2-й группе – у 56 (44,8%; $p_{1-2}<0,001$).

Двухфазные изменения цвета (побеление-посинение; побеление-покраснение; посинение-покраснение) отмечались в 1-й группе у 33 (31,4%) пациентов, трехфазные изменения – у 32 (30,5%) – табл. 3. Изменение цвета пальцев на холод в виде посинения достоверно чаще встречалось при СКВ, чем при ССД ($p=0,027$). Изменение цвета пальцев на холод в виде покраснения встречалось достоверно чаще при перекрестном синдроме, СЗСТ, БШ, РА, васкулитах, чем при ССД ($p<0,001$), и при васкулитах чаще, чем при СКВ ($p=0,035$). Все три вида однофазных изменений цвета пальцев на холод выявлены при СКВ, РА и васкулитах. При ССД достоверно чаще встречались побеление пальцев на холод, чем покраснение ($p=0,037$), и двух- и трехфазные изменения цвета пальцев на холод, чем однофазные изменения ($p<0,001$).

Таблица 3. Сравнительная характеристика изменения цвета пальцев под воздействием холода при ФР у пациентов с различными РЗ, n

| РЗ / Изменение цвета пальцев | ССД, n=59 | СКВ, n=18 | ПМ, n=4 | Перекрестный синдром (n=4) | Смешанное ЗСТ, n=2 | БШ, n=1 | РА, n=6 | Васкулиты, n=11 | Межгрупповая p* |
|---------------------------------------|------------------|----------------|------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| Побеление | 7 ['] | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | >0,05 |
| Посинение | 5 | 6 [#] | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | >0,05 |
| Покраснение | 0 | 2 | 1 | 0 ^{##} | 0 ^{##} | 1 ^{##} | 3 ^{##} | 6 ^{##^} | >0,05 |
| Двухфазные | 24 ^{''} | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | >0,05 |
| Трехфазные | 23 ^{''} | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | >0,05 |

Примечание: РЗ – ревматические заболевания, ССД – системная склеродермия, СКВ – системная красная волчанка, ПМ – полимиозит, смешанное ЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, БШ – болезнь Шегрена, РА – ревматоидный артрит; * – по критерию χ^2 Пирсона; # – по критерию χ^2 Пирсона при сравнении различий между СКВ и ССД $p<0,05$, ## – между ССД и перекрестным синдромом, смешанным ЗСТ, БШ, РА и васкулитами $p<0,001$; ^ – между СКВ и васкулитами $p<0,05$; ' – по критерию χ^2 Пирсона при сравнении внутригрупповых различий при ССД $p<0,05$, '' – $p<0,001$

Также были проанализированы стадии ФР при различных РЗ – табл. 4. Ангиоспастическая стадия ФР у пациентов с ССД встречалась достоверно чаще, чем у пациентов с РА ($p=0,004$). Ангиопаралитическая стадия ФР отмечалась чаще, чем ангиоспастическая и трофопластическая, при ССД ($p<0,001$; $p<0,001$) и СКВ ($p=0,008$; $p<0,001$). При РА ангиоспастическая стадия ФР диагностировалась чаще, чем трофопластическая ($p=0,026$).

Таблица 4. Сравнительная характеристика стадий феномена Рейно у пациентов с различными ревматическими заболеваниями, n (%)

| РЗ / Стадии ФР | ССД (n=59) | СКВ (n=18) | ПМ (n=4) | Перекрестный синдром (n=4) | Смешанное ЗСТ (n=2) | БШ (n=1) | РА (n=6) | Васкулиты (n=11) | Межгрупповая p* |
|----------------|-----------------------|----------------------|----------|----------------------------|---------------------|----------|---------------------|------------------|-----------------|
| 1 | 9 (15) [#] | 4 (22) | 1 (25) | 0 | 0 | 1 (100) | 5 (83) [^] | 5 (45) | >0,05 |
| 2 | 38 (64) ^{^^} | 13 (72) [^] | 2 (50) | 3 (75) | 2 (100) | 0 | 1 (17) | 5 (45) | >0,05 |
| 3 | 12 (21) | 1 (6) ^{^^} | 1 (25) | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | >0,05 |

Примечание: ССД – системная склеродермия, СКВ – системная красная волчанка, ПМ – полимиозит, смешанное ЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, БШ – болезнь Шегрена, РА – ревматоидный артрит; * – по критерию χ^2 Пирсона; 1 – ангиоспастическая, 2 – ангиопаралитическая, 3 – трофопластическая стадии ФР; [#] – по критерию χ^2 Пирсона при сравнении различий между ССД и РА $p < 0,05$; [^] – по критерию χ^2 Пирсона при внутригрупповых различиях при СКВ $p < 0,05$, при РА $p < 0,05$; ^{^^} – по критерию χ^2 Пирсона при внутригрупповых различиях при ССД и СКВ $p < 0,001$

При проведении *капилляроскопии* 52 из 70 пациентов с ФР (включенных во II этап исследования) при различных РЗ были выявлены следующие изменения, представленные в табл. 5.

Таблица 5. Капилляроскопическая картина ногтевого ложа пациентов с феноменом Рейно при различных ревматических заболеваниях, n (%)

| Характеристика капилляров ногтевого ложа | ССД (n=34) | СКВ (n=8) | Перекрестный синдром (n=3) | РА (n=2) | ПМ (n=4) | СЗСТ (n=1) |
|---|----------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------|----------------------|
| Плотность капилляров: | | | | | | |
| - нормальная | 13 (38) | 8 (100) | 0 | 2 (100) | 2 (50) | 1 (100) |
| - снижена | 11 (32) | 0 | 1 (33) | 0 | 2 (50) | 0 |
| Гигантские капилляры | 22 (69) [*] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Микрогеморрагии | 11 (32) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Аваскулярные участки | 12 (35) | 0 | 1 (33) | 0 | 0 | 0 |
| Кустовидные капилляры: | | | | | | |
| - единичные | 9 (27) | 0 | 0 | 0 | 2 (50) | 0 |
| - множественные | 12 (35) | 0 | 2 (67) | 0 | 0 | 0 |
| Дизорганизация капиллярной архитектоники: | | | | | | |
| - незначительная | 9 (27) | 0 | 0 | 2 (100) | 2 (50) | 1 (100) |
| - полная | 12 (35) | 0 | 2 (67) | 0 | 2 (50) | 0 |
| Извитые капилляры | 0 | 8 (100) [*] | 1 (33) | 2 (100) [*] | 0 | 1 (100) [*] |

Примечание: p^{*} – по критерию χ^2 Пирсона при сравнении различий между группами

Анализируя представленные в таблице данные, можно охарактеризовать каждое диффузное заболевания соединительной ткани с точки зрения изменения капилляров ногтевого ложа при ФР.

Так, для ССД характерны изменение плотности капилляров, статистически значимо чаще встречаются гигантские капилляры, чем у пациентов с ПМ ($p<0,05$), также отмечены микрогеморрагии, наличие аваскулярных участков, кустовидных капилляров, дизорганизации капиллярной архитектоники. Для СКВ, РА и СЗСТ характерно наличие извитых капилляров, что достоверно чаще встречалось, чем при ССД. При ПМ отмечались как нормальная, так и сниженная плотность капилляров ногтевого ложа, единичные кустовидные капилляры, дизорганизация капиллярной архитектоники. Перекрестный синдром, учитывая наличие признаков двух заболеваний у одного пациента, при капилляроскопии ногтевого ложа характеризовался снижением плотности капилляров, наличием аваскулярных участков, множественных кустовидных капилляров, дизорганизацией капиллярной сети и извитыми капиллярами.

При проведении *капилляроскопии* 34 пациентам с ССД 2-я, ангиопаралитическая стадия ФР характеризовалась всеми тремя типами склеродермических изменений капилляров ногтевого ложа (табл. 6). Активный склеродермический тип изменений чаще встречался при 1-й стадии ФР, чем в 3-й ($p=0,017$) и во 2-й стадии ФР чаще, чем в 1-й стадии ($p=0,019$). Поздний склеродермический тип был чаще диагностирован при 2-й стадии ФР, чем при 3-й ($p=0,008$) и при 3-й стадии чаще, чем при 1-й ($p=0,017$). При проведении сравнительного анализа внутри групп по стадиям ФР выявлено, что для 1-й стадии ФР у пациентов с ССД чаще встречался активный склеродермический тип изменений капилляров ногтевого ложа, чем ранний тип ($p=0,01$). В то время как при 3-й стадии ФР чаще отмечался поздний тип склеродермических изменений, чем ранний и активный (по $p=0,005$, соответственно). Эти данные представлены в табл. 6, где дана характеристика склеродермического паттерна в зависимости стадий ФР у пациентов с ССД.

Таблица 6. Данные капилляроскопии у пациентов с системной склеродермией при различных стадиях феномена Рейно, n (%)

| Стадии ФР/ склеродермический тип | 1-я стадия ФР (ангиоспасти- ческая), $n=6$ | 2-я стадия ФР (ангиопаралити- ческая), $n=24$ | 3-я стадия ФР (трофопласти- ческая), $n=4$ | Межгрупповая p^* |
|--|--|---|--|--|
| Ранний | 0 | 11 (46) | 0 | $>0,05$ |
| Активный | 5 (83) [^] | 6 (25) | 0 | $1-2<0,05$ $2-3>0,05$ $1-3<0,05$ |
| Поздний | 1 (17) | 7 (29) | 4 (100) ^{^^} | $1-2>0,05$ $2-3<0,01$ $1-3<0,05$ |

Примечание: * – по критерию χ^2 Пирсона; ^ – по критерию χ^2 Пирсона при внутригрупповых различиях $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$

Генерализованный показатель выраженности ФР у пациентов II этапа исследования.

Методом факторного анализа в нашей работе впервые был выделен генерализованный показатель выраженности ФР и определен уровень его выраженности. Итоговый показатель шкалы «Выраженность ФР» представляет собой значение среднего показателя баллов двух субшкал. Первая субшкала «Тяжесть ишемии пальцев» есть среднее значение суммы следующих показателей: 1) отсутствие (0) или наличие (1) ДЯ; 2) отсутствие (0) или наличие (1) ДР; 3) отсутствие (0) или наличие (1) ампутаций фаланг; 4) частота атак Рейно: непостоянно – 1 раз в день и 1 раз в месяц (0) или постоянно – более 1 раза в день (1). Вторая субшкала «Признаки ФР» – среднее значение суммы следующих показателей: 1) интенсивность боли (по ВАШ) до 36 мм (0) или свыше 36 мм (1); 2) длительность болезни до 11 лет (0) или более 11 лет (1); 3) отсутствие побеления пальцев (0) или его наличие (1). Проверка взаимосвязи выявленных в ходе исследования субшкал показала ее достоверность ($r=0,294$; $p=0,048$). Распределение итогового показателя было

Таблица 7. Клинические характеристики феномена Рейно и системной склеродермии на фоне лечения простаноидами и в группе контроля

| | Группа контроля (n=30) | Группа алпростадил (n=17) | | Группа илопроста (n=10) | | Группа алпростадил и илопроста (n=13) | | Межгрупповая p [#] | |
|---|------------------------|---------------------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. |
| Боль в пальцах (ВАШ, мм) Me [25-й; 75-й перцентили] | 18,5 [0;35] | 32 [0; 52] | 0* [0; 50] | 50 [40;55] | 43,5 [20; 57] | 75^^ [50; 100] | 40*^ [31;66] | и-ли>0,05 л-и>0,05 л-ли=0,013 | и-ли>0,05 л-и>0,05 л-ли=0,015 |
| Онемение пальцев, % (число пациентов) | 80 (24) | 64,7 (11) | 17,6** (3)^^^ | 70 (7) | 70 (7) | 92,3 (12) | 92,3 (12) | и-ли=0,03 л-ли=0,01 л-и>0,05 | и-ли=0,03 л-ли=0,002 л-и=0,008 |
| Рецидив язв (число случаев) | 3 | - | 0 | - | 0 | - | 1-3 | - | >0,05 |
| Ампутации фаланг (случаи) | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0-7 | 0-7 | >0,05 | >0,05 |
| Суммарный индекс тяжести ССД, Me [25-й; 75-й перцентили] | 5 [4; 7] | 4,5 [2; 6] | 4,1 [2; 6] | 7,5 [4; 16] | 8,3 [4; 6] | 9,5 [5; 12] | 8,1 [5;11] | и-ли>0,05 л-ли=0,02 л-и>0,05 | и-ли>0,05 л-ли=0,02 л-и>0,05 |
| Генерализованный показатель выраженности ФР, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1,5 [1; 2] | 1 [1; 2] | 1*^ [0,5;1,5] | 2,25# [1; 3] | 1,75* [1; 2] | 1,5 [1; 2] | 1 [1; 2,5] | и-ли>0,05 л-ли=0,027 л-ли>0,05 | и-ли>0,05 л-ли=0,04 л-ли>0,05 |
| Частота ФР, % (n) | | | | | | | | | |
| 1 | 37 (11) | 5,9 (1) | 35,3(6)* | 0 (0) | 40 (4) | 7,7 (1) | 38,5(5) | >0,05 | >0,05 |
| 2 | 30 (9) | 11,8(2) | 17,6 (3) | 10 (1) | 30 (3) | 7,7 (1) | 7,7 (1) | >0,05 | >0,05 |
| 3 | 33 (10) | 82,3 (14)^^ | 47,1 (8)*^ | 90 (9)^^ | 30 (3)* | 84,6 (11)^^ | 53,8 (7) | >0,05 | >0,05 |

Примечание: * – по критерию Вилкоксона при сравнении с исходными показателями $p<0,05$; ** – $p<0,01$;

– по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами лечения простаноидами;

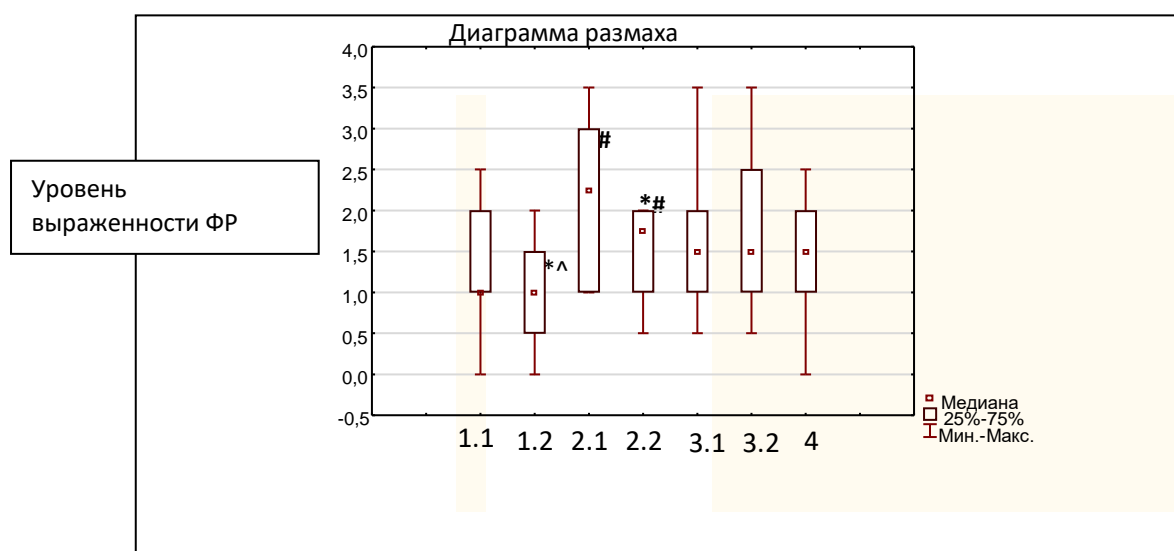
^ – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами лечения простаноидами и группой контроля $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; ^^ – $p<0,001$. Рецидив язв: 0 – нет новых язв; 1 – 1 новая язва; 2 – 2 новые язвы, 3 – 3 новые язвы. Частота ФР: 1 – 1 раз в месяц; 2 – 1 раз в день; 3 – чаще 1 раза в день (множественно в течение дня)

близко к нормальному, что позволило применить его для определения границ уровней выраженности ФР. Умеренно выраженный ФР составили значения $1,51 \pm 0,86$ ($M \pm Std. Deviation$), низкий уровень выраженности ФР имеет значения ниже 0,65 и высокий – свыше 2,37.

При включении во II этап исследования высокий уровень выраженности ФР определен у 16 (22,9%) пациентов, умеренный – у 43 (61,4%), низкий – у 11 (15,7%). Пациенты с ССД, ПМ и перекрестным синдромом в целом имели высокий/умеренный уровень выраженности ФР (1,75 [1; 2], 1,38 [1; 1,75] и 1,75 [1,5; 2], соответственно), с СКВ – умеренный/низкий (1 [0,5; 1,5]), при РА и СЗСТ был низкий уровень выраженности ФР (соответственно 0,25 [0; 0,5] и 0,5 [0,5; 0,5]).

Терапевтические эффекты протаноидов при ФР у пациентов с РЗ. В группу лечения илопростом вошли 10 пациентов с ССД; алпростадиллом ($n=17$) – 11 больных ССД, 1 – СКВ, 1 – перекрестным синдромом, 2 – РА, 2 – ПМ; комбинацией алпростадилла и илопроста ($n=13$) – 9 пациентов с ССД, 1 – с перекрестным синдромом, 2 – с ПМ, 1 – с СЗСТ. В целом эти группы были сопоставимы по течению ФР. В группе лечения алпростадиллом 4 пациента (23,5%) исходно имели низкий уровень выраженности ФР, 12 (70,6%) – умеренный и 1 (5,9%) – высокий; в группе илопроста умеренный и высокий уровень выраженности ФР имели по 5 (50%) больных; при комбинации алпростадилла и илопроста у 3 (23,1%) пациентов исходно был низкий уровень выраженности ФР, у 8 (61,5%) – умеренный и у 2 (15,4%) – высокий. В целом, выраженность ФР в группе И была выше, чем в группе А, исходно и после лечения. Динамика параметров ФР на фоне длительного лечения ФР представлена в табл. 7, на рис. 1.

Рисунок 1. Динамика генерализованного показателя выраженности феномена Рейно в группах лечения протаноидами и в группе контроля

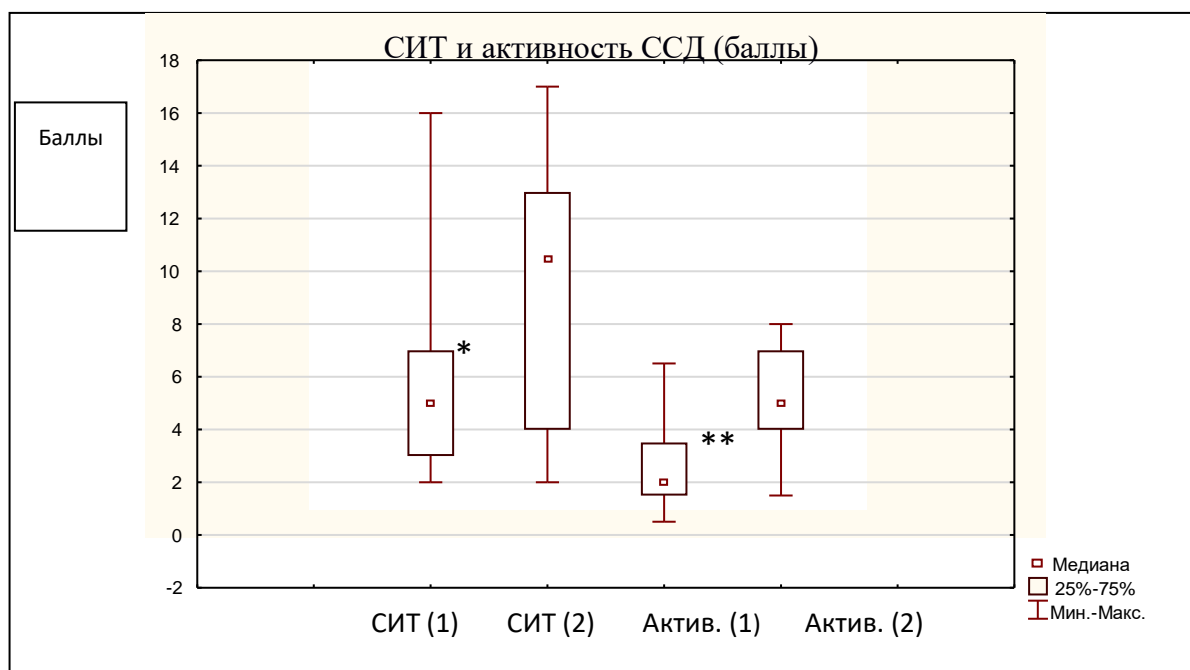


Примечание: 1.1 и 1.2 – группа А до и после лечения, 2.1 и 2.2. – группа И до и после лечения, 3.1 и 3.2 – группа АИ до и после лечения, 4 – группа контроля. * – по критерию Вилкоксона при сравнении с исходными показателями $p < 0,05$; # – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами А и И до, после лечения $p < 0,05$; ^ – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами К и А после лечения $p < 0,01$

На фоне терапии *алпростадилом* снижение частоты атак ФР выявлено в 53% случаев, уменьшение онемения – у 47%, отмечено существенное снижение интенсивности боли по ВАШ (при этом в 30% случаев боль не беспокоила ни до, ни после лечения), и не отмечено образования новых ДЯ. Пациенты группы А на момент включения в исследование и в процессе проводимого лечения и наблюдения не имели трофических нарушений кожи, в том числе активных ДЯ. На фоне длительной терапии *внутривенным илопростом* отмечено заживление ДЯ, и не было вновь образованных язв. Улучшение на фоне лечения илопростом в виде снижения частоты атак ФР отметили 60% пациентов, при несущественном уменьшении выраженности боли на 13%. Препарат, по данным опроса, не оказал влияния на онемение. На фоне комбинированной терапии *алпростадилом и илопростом* произошло снижение частоты атак ФР в 30% случаев, уменьшение выраженности боли на 47%. Данная схема терапии не повлияла на онемение пальцев, и были отмечены случаи вновь образованных ДЯ и равное количество ампутаций фаланг. Терапия простаноидами в группах И и А оказала существенное влияние на уменьшение клинических проявлений ФР при соответствующем снижении уровня его выраженности ($p < 0,05$). В группе АИ изменений по счету состояния Рейно и выраженности ФР за три года наблюдения не произошло.

Из 40 пациентов, получивших лечение простаноидами, большинство (75%) страдали ССД. Более 50% из них отмечали признаки ФР, в среднем, за 4,3 года до появления других симптомов ССД. При разделении пациентов с ССД на подгруппы ответчиков и неответчиков на терапию простаноидами, выявлено, что успех лечения ФР оказался лучше при неактивной ССД меньшей тяжести вне зависимости от длительности ССД и ФР (рис. 2).

Рисунок 2. Суммарный индекс тяжести и активность ССД в двух подгруппах



Примечание: СИТ – суммарный индекс тяжести; * по методу логистической регрессии Хи-квадрат = 6,286449, $p < 0,05$; ** – Хи-квадрат = 10,75355, $p < 0,001$. (1) – ответчики и частично ответившие; (2) – неответчики

Оценка качества здоровья и жизни пациентов с ФР при РЗ. В нашей работе низкое качество жизни было выявлено у пациентов в группах И и АИ до лечения и в группе АИ после лечения (табл. 8).

Таблица 8. Динамика показателей качества здоровья в группах лечения простаноидами и в группе контроля

| Группы | HAQ до лечения, Me [25-й; 75-й перцентили] | HAQ после лечения, Me [25-й; 75-й перцентили] | Внутригрупповая <i>p</i> |
|------------------------|---|--|-----------------------------|
| Алпростадил | 0,5 [0; 1,62] | 0,62 [0; 1,62] | 0,225 |
| Илопрост | 1,59 [1,37; 1,75]* | 0,87 [0,62; 2,0] | 0,654 |
| Алпростадил и илопрост | 1,62 [0,75; 1,87] | 1,62 [0,62; 2,12] | 0,893 |
| Группа контроля | 0,94 [0,5; 1,12] | | |

Примечание: * – с использованием двустороннего критерия Манна-Уитни при сравнении различий между группой контроля и группой И до лечения $p < 0,05$

При длительном наблюдении было показано, что у пациентов с ФР при РЗ имеются минимальные и умеренные нарушения жизнедеятельности по HAQ. При опросе пациентов при помощи SF-36, в среднем через 1,7 лет исследования не было отмечено достоверно значимых улучшений по показателям физического и психического здоровья. Во всех группах пациентов, в том числе и в группе контроля, были выявлены низкие показатели по шкале «интенсивность боли» и усугубление тревожного состояния, что привело к значимым ограничениям повседневной жизнедеятельности пациентов.

Профиль цитокинов в динамике на фоне терапии простаноидами. Исходно уровень ИЛ-8 (норма 0-10 нг/мл) был повышен в группах И (11,8 [3,64; 16,7] нг/мл) и АИ (12,2 [7,19; 19,81] нг/мл), уровень остальных цитокинов (γ -ИФ, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6) был в пределах нормы во всех группах лечения простаноидами. В группе АИ у пациентов после лечения произошло существенное снижение уровня провоспалительного γ -ИФ (с 0,2 [0,1; 24,3] до 0,1 [0,01; 0,105] нг/мл; $p=0,016$). Выявлено значимое повышение уровня ФНО- α в группе А (с 0,16 [0,1; 7,6] до 15,82 [8,41; 23,1] нг/мл; $p=0,027$) и ИЛ-1 в группах А (с 401,3 [202; 574] до 712,5 [253; 1129] нг/мл; $p=0,017$) и АИ (с 451 [350; 826] до 811,6 [488; 941] нг/мл; $p=0,021$), в отличие от группы И. Возможно, отсутствие роста показателя ФНО- α у пациентов только данной группы объясняется действием самого илопроста, который, согласно данным ряда авторов, блокирует активацию в фибробластах тканевого фактора роста, подавляет экспрессию коллагена I типа, вызванную ИЛ-1, ФНО- α и β , тромбоцитарным фактором роста (S. Bellando-Randone, C. Bruni, 2018). В подгруппе пациентов с ССД, не ответивших на терапию простаноидами, был повышен уровень γ -ИФ до лечения в 2 раза, и получено статистически значимое его снижение до нормальных значений после лечения (с 0,1 [0,1; 24,3] до 0,1 [0,1; 0,1] нг/мл; $p=0,046$). Также в данной подгруппе пациентов отмечалось повышение

показателя ИЛ-8 в 1,7 раза после лечения (с 8,88 [3,64; 13,4] до 19,5 [9,9; 24,4] нг/мл; $p=0,049$). По данным исследования Н.Г. Гусевой (2003), γ -ИФ имел обратную корреляцию с клинико-лабораторными показателями активности ССД, но прямую – с выраженностью ФР. В нашей работе у пациентов-неответчиков на терапию простаноидами высокий уровень γ -ИФ при нормальном уровне ИЛ-4, вероятно, свидетельствовал о выраженном ФР.

Функциональное состояние легких у пациентов с ФР при РЗ. Учитывая, что изменения во внутренних органах у пациентов с системными РЗ часто обусловлены сосудистым поражением, в том числе являющимся эквивалентом ФР, мы оценили динамику функционального состояния легких, сердца и почек у пациентов на фоне лечения простаноидами. Для определения функционального состояния легких проведена оценка ФЖЕЛ (табл. 9).

Таблица 9. Форсированная жизненная емкость легких в группах лечения простаноидами в динамике и в группе контроля, % от должной

| Показатель (норма) | Группа контроля | Илопрост | | Алпростадил | | Алпростадил, илопрост | |
|--------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ФЖЕЛ (>80 %) | 97,1 [85,1; 112,5] | 77,9 [42; 96] | 86,6 [64,6; 109,1] | 94 [78; 98] | 94,5 [74,3; 114,7] | 72 [65; 74] | 73,4* [63,3; 83,5] |

Примечание: * – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении с соответствующими показателями в группах контроля и алпростадила $p<0,05$

В группе И отмечалось исходно низкая ФЖЕЛ, с недостоверным ростом показателя после лечения ($p>0,05$). В группе АИ после лечения отмечалось снижение ФЖЕЛ, по сравнению с группой контроля ($p=0,013$) и группой А ($p=0,016$).

Одной из причин рестриктивных нарушений вентиляции легких, кроме ИПЛ, может быть легочная артериальная гипертензия (Д.В. Бестаев, 2015). Для определения СДЛА в нашем исследовании была проведена ЭхоКГ (табл. 10). Легочная гипертензия выявлена во всех группах лечения и в группе контроля, без существенной динамики СДЛА в течение трех лет наблюдения и лечения ($p>0,05$).

Таблица 10. Систолическое давление в легочной артерии в группах лечения простаноидами в динамике и в группе контроля, мм рт.ст.

| Показатель (норма) | Группа контроля | Илопрост | | Алпростадил | | Илопрост, алпростадил | |
|------------------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| СДЛА (до 30 мм рт.ст.) | 31 [29; 35] | 28 [25; 35] | 31 [23,9; 38,3] | 25 [25; 32] | 36 [22,8; 50,5] | 28^^ [26; 29] | 29,5 [23,3; 35,7] |

Примечание: ^^ – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении с соответствующим показателем в группе контроля $p<0,01$

Одной из причин развития легочной гипертензии при ССД может быть *поражение сердца*, как в связи с основным заболеванием, так и на фоне сопутствующей патологии – ишемической болезни сердца, поражения клапанного аппарата, артериальной гипертонии и др. (А.В. Волков, 2015).

Таблица 11. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и динамика некоторых кардиоренальных параметров у пациентов с ФР при РЗ, Me [25-й; 75-й перцентили]

| Показатель | Группы лечения простаноидами | | | | | | Группа контроля (n=30) | Межгрупповая p | |
|----------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------------|---|-------|
| | Группа А (n=17) | | Группа И (n=10) | | Группа АИ (n=13) | | | До | После |
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | | | |
| Возраст, лет | 55 [47; 60] | 58** [50; 63] | 49 [43; 57] | 48 [45,5; 62] | 52 [40; 57] | 54 [39,5; 60] | 55 [38; 61] | >0,05 | >0,05 |
| Курение, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (8) | 1 (8) | 1 (3,3) | >0,05 | >0,05 |
| Холестерин, ммоль/л | 6,3### [5,6;7,2] | 5,9# [4,9;6,8] | 5,7 [4,4; 6,9] | 5,65 [4,47;6,29] | 5,3 [4,0;6,3] | 5,7 [4,95;6,95] | 4,98 [4,17;5,8] | >0,05 | >0,05 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,21 [4,76;5,7] | 5,21 [4,74;5,54] | 4,89 [4,63;5,14] | 4,71 [4,5; 4,92] | 4,8 [4,5;5,0] | 4,8 [4,5; 4,9] | 4,91 [4,71;5,2] | >0,05 | >0,05 |
| Мочевая к-та, мкмоль/л | 233 [226;298] | 230 [210;278] | 223 [180;309] | 250 [191;298] | 229,5 [181;310] | 229,5 [186;279] | 277,3 [227;336] | >0,05 | >0,05 |
| Абдоминальн. ожир., n (%) | 8 (47)^ | - | 0 (0)^ | - | 2 (15) | - | 10 (33) | А-И <0,05 | - |
| Артер.гипертензия, n (%) | 9 (52,9) | 9 (52,9) | 5 (50) | 5 (50) | 6 (46,1) | 6 (46,1) | 12 (40) | >0,05 | >0,05 |
| ТИМ, мм | 0,9 [0,9; 1,3] | 1,1 [0,75;1,45] | 0,7 [0,6; 0,7] | 0,8 [0,6; 1,0] | 1,1 [1,1; 1,1] | 0,8 [0,65;0,85] | - | >0,05 | >0,05 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 83 [78; 95] | 83 [78; 96] | 79 [75; 83] | 79 [75;83] | 85 [75;90] | 80 [75;90] | 81 [75; 87] | >0,05 | >0,05 |
| Диастол. дисф. ЛЖ (E/e') | 10,4 [7,8;11] | 9,7* [7,8;11] | 8,5 [8,2;9,8] | 8,4 [8,2;9,4] | 9,5 [8,6;10,0] | 9,0* [7,9;9,8] | 8,45 [8,0;10,2] | >0,05 | >0,05 |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м ² | 77# [62; 83] | 69,5## [64; 81] | 85 [74; 102] | 87 [80; 102] | 87 [86; 89] | 78# [57; 87] | 88 [71; 98] | А-И >0,05 И-АИ >0,05 А-АИ =0,048 | >0,05 |
| ХБП 3а и 3б стадии, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | >0,05 | >0,05 |
| Сахарный диабет, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3,3) | >0,05 | >0,05 |
| Общ. сердеч.-сосуд. риск | 1 [1; 6] | 2 [1; 9] | 1 [0; 2] | 1 [0; 2] | 1 [1; 3] | 1 [1; 3] | 1 [1; 3] | >0,05 | >0,05 |

Примечание: ТИМ – толщина интимы-медиа, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, диастол. дисф, ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек; общ. сердеч.-сосуд. – общий сердечно-сосудистый (риск); * – с использованием критерия Вилкоксона при сравнении различий внутри группы $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$; # – с использованием двустороннего критерия Манна-Уитни при сравнении различий с группой контроля $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$; ^ – с использованием критерия Пирсона, χ^2 с поправкой Йетса при сравнении различий с группой контроля $p < 0,05$

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ФР при РЗ

Для корректного суждения о влиянии простаноидов на параметры сердечно-сосудистой системы в течение периода длительностью 3 года, мы оценивали изменения некоторых параметров до и после лечения (табл. 11). На момент обследования гиперхолестеринемия в сочетании с

абдоминальным ожирением была диагностирована у 8 (11%) пациентов, признаки бессимптомного поражения органов – увеличение ТИМ у 30 из 40 (75%) и развитие ХБП 2 стадии у 30 (42%) пациентов, атеросклеротическая болезнь у 5 (7%) пациентов. Выявлена умеренная диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) сердца у 17 (42,5%) пациентов в группах лечения. При РЗ, в частности ССД, первой из причин развития диастолической дисфункции ЛЖ может быть замещение сердечной мышечной ткани на фиброзную, а второй, более значимой при сердечном ФР, может быть ишемия миокарда (Е.О. Саад и соавт., 2016). Достоверное улучшение показателя E/e' после терапии протаноидами в группах А и АИ, возможно, связано с улучшением коронарного кровотока и улучшением работы миокарда ЛЖ. В группах А, И и АИ не было выявлено различий в параметрах сердечной недостаточности или ухудшения со стороны функции почек, не было случаев развития инфаркта миокарда, цереброваскулярных болезней.

ВЫВОДЫ

1. Феномен Рейно встречается у пациентов с различными ревматическими заболеваниями и имеет свои особенности клинических проявлений и течения. В большинстве случаев наличия феномена Рейно у пациентов отмечены различные ревматические заболевания: в 56,2% – системная склеродермия, в 17,1% – системная красная волчанка, в 10,5% – васкулиты, в 5,7% – ревматоидный артрит, в 3,8% – полимиозит и в 3,8% случаев – перекрестный синдром (системная склеродермия и ревматоидный артрит, системная склеродермия и системная красная волчанка, системная склеродермия и полимиозит). Клинически значимыми особенностями феномена Рейно у пациентов с системной склеродермией являются побеление пальцев и двух- и трехфазные изменения цвета пальцев на холод, преобладание ангиопаралитической стадии феномена Рейно, а также наличие активного и позднего склеродермических типов изменения капилляров ногтевого ложа при 2-й, 3-й стадиях феномена Рейно. Клинически значимой особенностью феномена Рейно у пациентов с системной красной волчанкой является цианоз пальцев на холод, а у больных ревматоидным артритом – преобладание ангиоспастической стадии феномена Рейно.

2. Клинические проявления феномена Рейно свидетельствуют о возможности расчета показателя его выраженности. Высокий уровень выраженности феномена Рейно имеет значения свыше 2,37, умеренный – от 0,65 до 2,37, низкий – ниже 0,65. Пациенты с системной склеродермией, полимиозитом и перекрестным синдромом чаще имеют высокий или умеренный уровень выраженности феномена Рейно, с системной красной волчанкой – умеренный или низкий, при ревматоидном артрите и смешанном заболевании соединительной ткани пациенты имеют низкий уровень выраженности феномена Рейно.

3. Наиболее выраженный эффект в отношении клинических проявлений феномена Рейно выявлен у пациентов, леченых илопростом, нежели чем алпростадилом или комбинацией этих двух

простаноидов. Лечение илопростом или алпростадиллом оказывает существенное влияние на уменьшение клинических проявлений феномена Рейно при соответствующем снижении уровня его выраженности. В течение трех лет наблюдения пациентов на фоне комбинированной терапии алпростадиллом и илопростом нет клинически значимого улучшения феномена Рейно. Пациенты с феноменом Рейно на фоне системной склеродермии с меньшей степенью тяжести и отсутствием активности лучше отвечают на терапию простаноидами. На фоне лечения простаноидами у пациентов с ревматическими заболеваниями наблюдается улучшение диастолической функции сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо анкетирование пациентов с ревматическими заболеваниями на предмет наличия и выраженности феномена Рейно, что позволяет улучшить качество диагностики феномена Рейно (рационализаторское предложение «Методический прием своевременной диагностики феномена Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями» № 08.18 от 10.04.2018) и обозначить основные показания для назначения терапии вазодилататорами (рационализаторское предложение «Тактика терапии пациентов с феноменом Рейно с учетом счета состояния Рейно» №15.18 от 25.05.2018).

2. Оценка нового генерализованного показателя выраженности феномена Рейно у пациентов с системными ревматическими заболеваниями может быть рекомендована для использования в повседневной практике врача-ревматолога с целью выбора тактики терапии препаратами из группы простаноидов и оценки их эффективности.

3. При высоком/умеренном уровне выраженности феномена Рейно у пациентов с системными ревматическими заболеваниями показана терапия илопростом, при умеренном/низком уровне выраженности феномена Рейно и неэффективности блокаторов кальциевых каналов – терапия алпростадиллом.

4. Комбинированная терапия илопростом и алпростадиллом оказывает менее выраженный эффект на частоту проявлений феномена Рейно и заживление дигитальных язв.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гайсин, И.Р. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера). Клиническое наблюдение / И.Р. Гайсин, З.Р. Багаутдинова, Н.А. Бурлаева и др. // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2012. – Том 50. – С. 92–95.

2. Гайсин, И.Р. Внутривенный аналог простациклина илопрост (Иломедин®) в лечении пациента с болезнью Бюргера / И.Р. Гайсин, З.Р. Багаутдинова, Н.А. Бурлаева и др. // **Современная**

ревматология. – 2013. – №1. – С. 54–58.

3. Гайсин, И.Р. Эффективность внутривенного илоprostа (Иломедина®) в сохранении единственной конечности у пациента с облитерирующим тромбангиитом / И.Р. Гайсин, З.Р.Багаутдинова, А.А. Трухина и др. // **Ангиология и сосудистая хирургия.** – 2014. – Том. 20, № 2. – С. 150–156.

4. Gaisin, I.R. Prostanoids for treatment of secondary Raynaud's phenomenon: results from a prospective observational single-centre cohort study / I.R. Gaisin, Z.R. Bagautdinova, O.V. Surnina et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases. The EULAR Journal.* – 2015. –Vol. 74, Suppl. 2 (Abstracts of the annual European Congress of Rheumatology EULAR 2015, 10–13 June, 2015, Rome, Italy). – P. 1133.

5. Багаутдинова, З.Р. Синдром Рейно при аутоиммунных ревматических заболеваниях: диагностика и лечение / З.Р. Багаутдинова, И.Р. Гайсин, Н.И. Максимов и др. // *Труды Ижевской государственной медицинской академии.* – 2015. – Том 53. – С. 92–93.

6. Багаутдинова, З.Р. Феномен Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями: клинические проявления и эффекты терапии простаноидами / З.Р. Багаутдинова, И.Р. Гайсин // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге». Сборник тезисов. – 2017. – С. 21.

7. Багаутдинова, З.Р. Феномен Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями: распространенность и клинические проявления / З.Р. Багаутдинова, И.Р. Гайсин // *Научно-практическая ревматология.* – 2017. – №5, прилож. №2 (Тезисы докладов II Междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания», Москва, 11–13 октября 2017 года). – С. 7.

8. Bagautdinova, Z.R. Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis treated with prostanoids / Z.R. Bagautdinova, I.R. Gaisin // *Journal of Scleroderma and Related Disorders.* – 2018. – Vol. 3, № IS (Abstracts of the 5th Systemic Sclerosis World Congress. February 15–17, 2018. Bordeaux, France). – P. 192–193.

9. Багаутдинова, З.Р. Клиническая и эпидемиологическая характеристика и лечение феномена Рейно при ревматических заболеваниях / З.Р. Багаутдинова, И.Р. Гайсин, Л.В. Иванова и др. // **Практическая медицина.** – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 178–185.

10. Багаутдинова, З.Р. Оценка клинической эффективности терапии простаноидами феномена Рейно при ревматических заболеваниях с применением генерализованного показателя выраженности феномена Рейно / З.Р. Багаутдинова, И.Р. Гайсин, М.М. Главатских и др. // **Казанский медицинский журнал.** – 2018. – Т. ХСІХ, № 6. – С. 911–918.

11. Багаутдинова, З.Р. Лечение резистентного к блокаторам кальциевых каналов вторичного феномена Рейно при аутоиммунных ревматических заболеваниях / З.Р. Багаутдинова, И.Р. Гайсин // *Научно-практическая ревматология.* – 2018. – № 3, прилож. № 3 (Тезисы докладов III

Всероссийского конгресса «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания», Москва, 16–17 ноября 2018 года). – С. 8.

12. Гайсин, И.Р. Современные тенденции в определении и лечении феномена Рейно / И.Р.Гайсин, З.Р. Багаутдинова // **Лечащий врач**. – 2019. – № 2 – С. 38–43.

13. Багаутдинова, З.Р. Феномен Рейно при ревматических заболеваниях: частота встречаемости и клинические проявления / З.Р. Багаутдинова, И.Р. Гайсин, Н.И. Максимов и др. // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. – 2019. – №2. – С. 29–33.

14. Gaisin, I. Incidence and clinical manifestations of Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases / I. Gaisin, Z. Bagautdinova, R. Valeeva al. // *Annals of the Rheumatic Diseases. The EULAR Journal*. – June 2020. – Vol. 79, Suppl. 1 (Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2020 Abstracts, 3rd June, 2020). – P. 1584–1585. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1930.

15. Gaisin, I. Generalized indicator of Raynaud's phenomenon expression for evaluation of clinical efficacy of prostanoid therapy / I. Gaisin, Z. Bagautdinova, M. Glavatskikh al. // *Annals of the Rheumatic Diseases. The EULAR Journal*. – June 2020. – Vol. 79, Suppl. 1 (Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2020 Abstracts, 3rd June, 2020). – P. 1104–1105. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2263.

16. Bagautdinova, Z.R. Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: incidence and clinical manifestations / Z.R. Bagautdinova, I.R. Gaisin // *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 5, № IS (Abstracts of the 6th Systemic Sclerosis World Congress. July 12–14, 2020). – P. 216–217.

17. Bagautdinova, Z.R. Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases and prostanoid therapy with the use of the generalized indicator of Raynaud's phenomenon manifestation/ Z.R. Bagautdinova, I.R.Gaisin // *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 5, № IS (Abstracts of the 6th Systemic Sclerosis World Congress. July 12–14, 2020). – P. 217.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А – алпростадил

АИ – группа «алпростадил и илопрост»

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БШ – болезнь Шегрена

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ДР – дигитальные рубчики

ДЯ – дигитальные язвы

И – илопрост

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИПЛ – интерстициальное поражение легких

ЛЖ – левый желудочек

ОА – остеоартрит

ПМ – полимиозит

РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматические заболевания

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани

СИТ – суммарный индекс тяжести

СКВ – системная красная волчанка

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССД – системная склеродермия

ТИМ – толщина интимы-медиа

ФЖЭЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ФР – феномен Рейно

ЭхоКГ – эхокардиография

γ -ИФ – γ -интерферон

ANA – антинуклеарные антитела

Anti-CentB – антицентромерные антитела

Anti-dsDNA – антитела к двуспиральной ДНК

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – эпидемиологическая формула расчета СКФ при хронической болезни почек

E/e' – отношение ранних диастолических скоростей

EScSG (European Scleroderma Study Group) – Европейская группа по изучению склеродермии

EULAR (European League against Rheumatism) – Европейская антиревматическая лига

HAQ (Health Assessment Questionnaire) – опросник оценки здоровья

RNP – антитела к рибонуклеопротеину

Ro – антитела, направленные на белки, связанные с РНК Y1-Y5 в составе сплайсосомы

Scl-70 – антитела к топоизомеразе-1

SF-36 (Health Status Survey Short Form) – опросник для оценки качества жизни